

**Terapia génica do Glioblastoma por  
administração nasal: desenvolvimento de um  
nanossistema peptídico**  
**Experiência Profissionalizante na vertente de  
Investigação, Farmácia Comunitária e Farmácia  
Hospitalar**

**Ana Marisa Gonçalves Pinheiro**

Relatório de estágio para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Doutora Diana Rita Barata Costa

Co-orientador: Prof<sup>a</sup>. Doutora Adriana Oliveira dos Santos

Co-orientador: Prof<sup>a</sup>. Doutora Ângela Maria Almeida De Sousa

**outubro de 2024**



## **Declaração de Integridade**

Eu, Ana Marisa Gonçalves Pinheiro, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição a44381 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã, 11 /10 /2024

Ana Marisa Gonçalves Pinheiro



# Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à Prof<sup>a</sup>. Doutora Diana Costa, à Prof<sup>a</sup>, Doutora Adriana Santos e à Prof<sup>a</sup>. Doutora Ângela Sousa por me terem orientado na elaboração do projeto de investigação. Agradecer ainda ao Centro de Investigação em Ciências da Saúde, e a todos os investigadores envolvidos no projeto, à Inês, ao Rúben, à Raquel e à Dalinda, por toda a disponibilidade e ajuda.

A toda a equipa da Farmácia Pedroso, em particular, ao Dr. João Vale, por me terem acolhido como uma família e por todos os conhecimentos transmitidos.

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Pêro da Covilhã, por dispensarem do seu tempo precioso para me poderem ensinar e por todo o apoio prestado no decorrer do estágio.

Aos meus pais, por nunca me terem deixado faltar nada, por me fazerem ver que para tudo há uma solução e por serem o maior pilar da minha vida, um obrigada não chega para vos agradecer. À minha família, à Salomé, à Dona Isaura, por serem casa e por terem o melhor abraço do mundo. Aos meus amigos, por terem sempre amparado as minhas quedas e por terem sempre celebrado as minhas vitórias, vocês sabem quem são. Mas não posso deixar de agradecer em primeira mão a uma das pessoas mais importantes da minha vida, que caminhou lado a lado comigo durante estes 5 anos de curso, Magui sem ti sei que não tinha conseguido. À Marta que entrou recentemente na minha vida, mas que já tem um cantinho guardado no meu coração.

Aos meus avós, que já partiram, mas que sei que onde quer que estejam estão a torcer por mim.

À minha madrinha Mariana, por ver sempre o lado positivo das coisas e às minhas afilhadas, por me terem escolhido para fazer parte das suas vidas. Obrigada pelo privilégio.

À Covilhã e à Universidade da Beira Interior, que foram a minha segunda casa e que sempre recordarei com muito carinho e saudade.

Se hoje estou aqui, é graças a todos vós. Do fundo do coração, o meu mais sincero e profundo obrigada!



## Resumo

O presente trabalho, surge como parte integrante da Unidade Curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior, encontrando-se dividido em três capítulos que refletem tanto a investigação desenvolvida quanto o estágio curricular nas áreas de Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar.

No primeiro capítulo, descreve-se o trabalho que foi desenvolvido no Centro de Investigação de Ciências da Saúde (CICS-UBI), sendo que este projeto consistiu no desenvolvimento de um nanossistema peptídico, como uma nova estratégia de tratamento do glioblastoma (GB). O GB destaca-se como uma das neoplasias cerebrais mais agressivas, caracterizada por uma rápida proliferação de células com mutações oncogénicas. Esta patologia apresenta uma série de desafios terapêuticos, resultando em altas taxas de mortalidade e uma necessidade urgente de estratégias inovadoras de tratamento. A complexidade do GB é evidenciada pela sua propensão invasiva nos tecidos cerebrais adjacentes, dificultando a ressecção completa do tumor e limitando a eficácia da radioterapia local. Fatores como a barreira hematoencefálica, células estaminais cancerígenas, heterogeneidade tumoral e mecanismos defeituosos de reparação de Ácido desoxirribonucleico (ADN), contribuem para a resistência química e rádio terapêutica, tornando imperativo explorar novas abordagens. Neste contexto, o presente trabalho propõe uma estratégia inovadora para o tratamento desta patologia, combinando terapia génica e quimioterapia no desenvolvimento de um nanossistema peptídico. Este sistema visa a co-entrega do gene TP53 e do fármaco Temozolamida, oferecendo uma abordagem terapêutica específica para esta patologia. Neste trabalho, a aplicação de um revestimento de Albumina na superfície do nanossistema procurou otimizar as suas propriedades físico-químicas, potencializando o transporte intranasal e aumentando a probabilidade de atingir o local do tumor.

Os resultados obtidos revelaram que os complexos apresentaram elevada eficiência de complexação do ADN plasmídico (pADN), sem comprometimento estrutural da molécula de pADN durante este processo e características promissoras para captação e internalização celular.

O segundo capítulo, descreve as atividades desenvolvidas no decorrer do estágio curricular em Farmácia Comunitária, na Farmácia Pedroso, localizada na cidade da Covilhã, sob orientação do Dr. João Vale. Durante este período tive a oportunidade de observar diretamente a importância do papel do farmacêutico na prestação de cuidados

à comunidade, assim como aprofundar e consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do meu percurso académico.

O terceiro capítulo, descreve as atividades desenvolvidas no decorrer do estágio curricular em Farmácia Hospitalar, realizado no Hospital Pêro da Covilhã, integrado na Unidade Local de Saúde da Cova da Beira, sob a orientação da Doutora Olímpia Fonseca. Este relatório detalha as tarefas desempenhadas nos diversos setores dos Serviços Farmacêuticos, destacando a função do farmacêutico no contexto dos serviços hospitalares.

## **Palavras-chave**

Administração intranasal; Albumina; Farmácia comunitária; Farmácia hospitalar; Glioblastoma; Nanopartículas; pADN codificante de TP53; Péptido WRAP5; Terapia génica.

# Abstract

The present work is part of the Curricular Unit “Internship” of the Integrated Master’s in Pharmaceutical Sciences at the University of Beira Interior. It is divided into three chapters that reflect both the research developed and the curricular internship in the areas of Community Pharmacy and Hospital Pharmacy.

In the first chapter, the work developed at the Health Sciences Research Centre (CICS-UBI) is described. This project focused on the development of a peptide-based nanosystem as a novel treatment strategy for glioblastoma (GB). GB stands out as one of the most aggressive brain neoplasms, characterized by the rapid proliferation of cells with oncogenic mutations. This pathology presents several therapeutic challenges, resulting in high mortality rates and an urgent need for innovative treatment strategies. The complexity of GB is evidenced by its invasive propensity into adjacent brain tissues, making complete tumor resection difficult and limiting the effectiveness of local radiotherapy. Factors such as the blood-brain barrier, cancer stem cells, tumor heterogeneity, and defective Deoxyribonucleic acid (DNA) repair mechanisms contribute to the chemoresistance and radioresistance, making it imperative to explore new approaches. In this context, the present work proposes an innovative strategy for the treatment of this pathology, combining gene therapy and chemotherapy in the development of a peptide-based nanosystem. This system aims at the co-delivery of the TP53 gene and the drug Temozolomide, offering a comprehensive therapeutic approach. The application of an Albumin coating on the surface of the nanosystem seeks to optimize its physicochemical properties, enhancing intranasal delivery and increasing the likelihood of reaching the tumor site.

The results obtained revealed that the complexes exhibited high efficiency in plasmid DNA (pDNA) complexation, without compromising the structural integrity of the pDNA molecule during this process and displayed promising characteristics for cellular uptake and internalization.

The second chapter describes the activities carried out during the curricular internship in Community Pharmacy, at Farmácia Pedroso, located in the city of Covilhã, under the supervision of Dr. João Vale. During this period, I had the opportunity to observe firsthand the importance of the pharmacist's role in providing care to the community, as well as to deepen and consolidate the knowledge acquired throughout my academic journey.

The third chapter describes the activities carried out during the curricular internship in Hospital Pharmacy, conducted at Pêro da Covilhã Hospital, integrated into the Local Health Unit of Cova da Beira, under the supervision of Dr. Olímpia Fonseca. This report details the tasks performed in the various sectors of the Pharmaceutical Services, highlighting the role of the pharmacist within the hospital setting.

## **Keywords**

Albumin; Intranasal administration; Community pharmacy; Hospital pharmacy; Glioblastoma; Nanoparticles; TP53-coding pADN; WRAP5 Peptide; Gene therapy.

# Índice

Capítulo 1- Terapia génica do Glioblastoma por administração nasal: desenvolvimento de um nanossistema peptídico.....	1
1. Introdução .....	1
1.1. Cancro .....	1
1.2. Glioblastoma .....	2
1.3. Terapia génica .....	2
1.4. Vetores virais .....	3
1.5. Vetores não virais.....	3
1.6. Nanopartículas poliméricas .....	4
1.7. WRAP5.....	4
1.8. Co-libertação de agentes terapêuticos .....	5
1.9. Transferrina .....	6
1.10. Propriedades da Albumina como veículo na terapia contra o cancro .....	6
1.11. Administração Intranasal de Albumina.....	7
2. Materiais e Métodos.....	8
2.1. Materiais .....	8
2.2. Métodos .....	8
2.2.1. Formação de Complexos TMZ/Tf-WRAP5/pADN .....	8
2.2.2. Revestimento dos complexos com BSA.....	9
2.2.3. Eletroforese de pADN em Gel de Agarose .....	9
2.2.4. Capacidade de complexação do pADN.....	9
2.2.5. Caracterização dos Complexos .....	10
2.2.6. Estabilidade dos Complexos.....	10
2.2.7. Cultura de células .....	11
2.2.8. Marcação do ADN Plasmídico com a sonda FITC .....	11
2.2.9. Transfecção Celular .....	11
2.2.10. Captação/ Internalização Celular .....	12
3. Resultados e Discussão .....	12

3.1. Complexação de pADN .....	13
3.2. Propriedades Físico-Químicas dos Complexos .....	14
3.3. Estabilidade do pADN complexado .....	17
3.4. Captação celular e localização intracelular dos complexos desenvolvidos .....	19
4. Conclusão e Perspetivas Futuras .....	20
5. Referências Bibliográficas .....	22
Capítulo 2 -Estágio em Farmácia comunitária.....	29
1. Introdução .....	29
2. Organização da Farmácia Pedroso .....	29
2.1. Localização, Caracterização Local e Horário de Funcionamento.....	29
2.2. Organização e divisão física da Farmácia Pedroso .....	30
2.2.1. Espaço Exterior.....	30
2.2.2. Espaço Interior.....	30
2.3. Recursos Humanos.....	32
2.4. Sistema Informático e de Videovigilância .....	33
3. Informação e Documentação Científica .....	34
4. Medicamentos e outros produtos de saúde.....	35
5. Aquisição e armazenamento de medicamentos e produtos de saúde .....	37
5.1. Pedido de encomendas.....	37
5.2. Fornecedores .....	38
5.3. Receção de encomendas .....	38
5.4. Gestão de Devoluções .....	40
5.5. Condições de Armazenamento de Encomendas .....	41
5.6. Controlo de stocks e prazos de Validade.....	42
5.7. Marcação de preços.....	43
6. Interação Farmacêutico-Utente .....	43
6.1. Preparação Individualizada da medicação (PIM) .....	45
7. Dispensa de Medicamentos .....	46
7.1. Medicamentos Sujeitos e não Sujeitos a Receita Médica .....	46
7.2. Cedência de Urgência – Vendas Suspensas.....	48

7.3. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Especial-Estupefacientes e Psicotrópicos.....	49
7.4. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica.....	49
8. Automedicação.....	50
9. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde.....	52
9.1. Dermofarmácia e higiene.....	52
9.2. Dietética e Suplementação .....	53
9.3. Puericultura.....	54
9.4. Fitoterapia .....	54
9.5. Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário .....	54
9.6. Dispositivos médicos.....	55
10. Outros Cuidados de Saúde Pública e Educação para a Saúde .....	55
10.1. Serviço <i>Check</i> Saúde.....	55
10.2. Distribuição Domiciliária de Medicamentos .....	57
10.3. Programas de acompanhamento de utentes.....	57
10.3.1. Dispensa de medicamentos hospitalares em farmácia comunitária.....	57
10.3.2. Consulta do pé diabético .....	58
10.3.3. Consulta de Dermofarmácia e Cosmética .....	58
10.3.4. Programa de troca de seringas .....	59
10.3.5. Administração de Vacinas e outros injetáveis .....	59
11. Medicamentos Manipulados.....	60
12. Contabilidade e Gestão .....	61
12.1. Processamento de receituário e faturação a entidades participadas .....	61
13. Considerações finais .....	62
14. Referências Bibliográficas.....	63
Capítulo 3- Estágio em Farmácia Hospitalar .....	66
1. Introdução .....	66
2. Setor de Aquisição e Logística .....	66
2.1. Seleção de medicamentos e produtos de saúde .....	67
2.2. Aquisição de medicamentos e produtos de saúde .....	68

2.2.1. Autorização de Utilização Excepcional .....	69
2.3. Receção de Produtos aos Serviços Farmacêuticos.....	69
2.4. Armazenamento .....	70
2.5. Controlo de Stocks e controlo de prazos de Validade .....	71
2.6. Distribuição .....	71
2.7. Circuitos Especiais de Medicamentos.....	73
2.7.1. Medicamentos Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas .....	73
2.7.2. Medicamentos Hemoderivados.....	73
3. Setor de Farmacotecnia.....	74
3.1. Preparação e Controlo de qualidade de soluções estéreis e nutrição parentérica	74
3.2. Preparação de medicamentos citotóxicos.....	76
3.3. Bolsas de Nutrição Parentérica.....	78
3.4. Outros tipos de preparações estéreis.....	78
3.5. Preparação de fórmulas farmacêutica não estéreis .....	79
3.6. Reembalagem de medicamentos orais sólidos.....	80
3.7. Controlo de qualidade.....	81
3.7.1. Controlo microbiológico .....	81
3.7.2. Objetivos e indicadores de qualidade da Farmacotecnia .....	82
4. Setor de Distribuição em Ambulatório.....	83
4.1. Dispensa de medicamentos em regime ambulatório .....	83
4.2. Seguimento Farmacoterapêutico.....	84
4.3. Preparação da medicação para hospital de dia e Visita Domiciliária .....	85
5. Setor de Distribuição de Dose Unitária .....	86
5.1. Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos.....	86
5.2. Reconciliação terapêutica .....	87
5.3. Medicamentos administrados por sonda nasogástrica.....	88
5.4. Visitas médicas .....	88
5.5. Farmacovigilância .....	89
5.6. Farmacocinética.....	90
6. Participação do farmacêutico nos ensaios clínicos.....	90

7. Considerações finais.....	91
8. Referências Bibliográficas .....	93



## Lista de Figuras

- Figura 1 – Comportamento da complexação dos vários complexos formulados a rácio N/P igual a 1, investigado por eletroforese em gel de agarose.....13
- Figura 2 – Descomplexação de pADN dos complexos pépticos por SDS 10% e Triton X-100 2% e estudo da estabilidade do pADN descomplexado, investigadas por eletroforese em gel de agarose..... 18
- Figura 3 – Capacidade de internalização dos complexos TMZ/Tf-WRAP<sub>5</sub>/pDNA, TMZ/Tf-WRAP<sub>5</sub>/pDNA/BSA e TMZ/Tf-WRAP<sub>5</sub>/pDNA/BSA 20 min e co-localização intracelular investigada por microscopia de fluorescência após 4 h de transfeção.....19



## Lista de Tabelas

Tabela 1 – Eficiência de complexação (%) de pADN dos complexos TMZ/Tf-WRAP5/pDNA, TMZ/Tf-WRAP5/pDNA/BSA, TMZ/Tf-WRAP5/pDNA/BSA 20 min desenvolvidos na razão N/P de 1 .....14

Tabela 2 – Potencial Zeta, Tamanho médio e índice de polidispersão determinados por espalhamento dinâmico de luz, exibido pelos complexos TMZ/Tf-WRAP5/pADN, TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA e TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA 20min desenvolvidos a rácio N/P de 1.....15



# Lista de Acrónimos

ADN – Ácido desoxirribonucleico  
AIM – Autorização de Introdução no Mercado  
ANF – Associação Nacional de Farmácias  
AOBP – Pressão Arterial Automatizada no Consultório  
AO – Assistente Operacional  
ATDPS – Automatic Tablet Dispensing & Packaging System  
AUE – Autorização de Utilização Excepcional de medicamentos  
BHE – Barreira hematoencefálica  
BSA – Albumina sérica bovina  
CCF – Centro comercial de faturas  
CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica  
CNP – Código nacional do produto  
CPAs – Catálogo de Aprovisionamento Público  
DCI – Denominação comum internacional  
DGS – Direção geral da saúde  
DLS – Espalhamento dinâmico de luz  
dsADN – ADN de dupla hélice  
EPI – Equipamento de Proteção Individual  
FBS – Soro fetal bovino  
FITC– fluorescein-5-isothiocyanate  
FEFO – First Expire First Out  
g– Força da gravidade  
GB – Glioblastoma  
KDa – quilo Daltons  
MAPA – Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial  
MGMT – O-6-metilguanina-ADN metiltransferase  
MNSRM – Medicamentos não sujeitos a receita médica  
MSRM – Medicamentos sujeitos a receita médica  
OF – Ordem dos Farmacêuticos  
OMS – Organização Mundial da Saúde  
pADN– ADN plasmídico  
PDI – Índice de Polidispersão  
PEG – Gastrostomia Endoscópica Percutânea  
PIM – Preparação Individualizada da Medicação

PPCs – Péptidos de penetração celular  
PVP – Preço de venda ao público  
RCM – Resumo das Características do Medicamento  
RED – Receitas eletrónicas desmaterializadas  
REM – Receitas eletrónicas materializadas  
RTf – Recetores de transferrina  
SF – Serviços Farmacêuticos  
SLH – Serviço de Logística Hospitalar  
SNA – Sonda Nasogástrica  
SNC – Sistema nervoso central  
SNS – Serviço Nacional de Saúde  
Tf – Transferrina  
TMZ – Temozolamida  
TSDT – Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica  
UAVC – Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais  
ULSCB – Unidade Local de Saúde Cova da Beira  
VIZEN – Automatic Medication Inspection System

# **Capítulo 1- Terapia génica do Glioblastoma por administração nasal: desenvolvimento de um nanossistema peptídico**

## **1. Introdução**

### **1.1. Cancro**

O corpo humano é composto por triliões de células, desde as mais especializadas até às mais simples, cada uma desempenhando uma função essencial para o funcionamento coordenado dos órgãos e sistemas do organismo. Para manter a homeostasia, as células passam por um processo contínuo de crescimento e divisão, e quando envelhecem ou sofrem danos, são ativados mecanismos de reparação ou de morte celular (1). Entretanto, no contexto do cancro, esse equilíbrio é perturbado. Estudos na área da oncologia indicam que essa disrupção, resulta de uma combinação de instabilidade génica e fatores microambientais (2), resultando em mutações que afetam oncogenes, genes supressores de tumor e outros reguladores celulares (3, 4), conferindo-lhes a habilidade de perpetuar a sinalização proliferativa, escapar de mecanismos inibidores de crescimento, resistir à morte celular, instigar a angiogénese e desencadear processos invasivos e metastáticos (5).

Entre os vários genes envolvidos na génese tumoral, o fator de transcrição p53 destaca-se como um supressor tumoral crucial, regulando várias vias de sinalização, e encontra-se mutado em cerca de 50% dos cancros humanos (6, 7). Frequentemente referido como o "guardião do genoma", o gene Tp53 é ativado em situações de stresse celular, promovendo mecanismos (8) de reparação do ácido desoxirribonucleico (ADN), estabilidade genómica, senescência, controlo do ciclo celular e apoptose (9). A perda da função da via p53 concede às células cancerígenas uma vantagem de sobrevivência, permitindo-lhes contornar a resolução dos sinais oncogénicos e dos danos no ADN, e continuar a proliferação anormal (10). Evidências emergentes sugerem que mutações neste gene estão fortemente associadas a malignidades avançadas e a um prognóstico desfavorável, o que o torna um alvo para o desenvolvimento de novas terapias contra o cancro (11).

## **1.2. Glioblastoma**

Gliomas são tumores que se originam nas células da glia do sistema nervoso central (12). Representam aproximadamente 30% dos tumores cerebrais primários e 80% do total de tumores malignos neste órgão. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estes tumores podem ser classificados em gliomas de grau I e II (gliomas de baixo grau), grau III (anaplásico) e grau IV (glioblastoma). Dos mencionados, o glioblastoma (GB) emerge como o tipo mais prevalente e agressivo entre os tumores cerebrais primários, correspondendo até 50% de todos os gliomas (13). Essa predominância resulta numa sobrevida de apenas 14 a 20 meses (14) para os pacientes afetados, reduzindo drasticamente para em média 8,5 meses em pacientes idosos (15). A baixa sobrevida dos pacientes, é atribuída ao facto de que as células do GB, apresentam uma notável propensão para a infiltração e invasão dos tecidos cerebrais normais adjacentes ao tumor, bem como ao longo dos vasos sanguíneos (16). Além do exposto, o GB apresenta uma complexidade adicional, devido a fatores como a barreira hematoencefálica (BHE), a presença de células estaminais cancerígenas, heterogeneidade tumoral, sobre-expressão de bombas de efluxo de fármacos e falhas nos mecanismos de reparação de ADN (17). Esta variedade de fenómenos torna a ressecção completa do tumor frequentemente impraticável. O protocolo de tratamento padrão compreende uma ressecção cirúrgica abrangente, seguida de tratamento de suporte com quimioterapia, incluindo o uso de TMZ, e radioterapia (18). Nos últimos anos, a terapia génica tem avançado consideravelmente como uma alternativa às abordagens farmacológicas tradicionais. Esses avanços oferecem novas esperanças para o tratamento de doenças do sistema nervoso central, cujos tratamentos atuais não interrompem a progressão da doença e frequentemente estão associados a morbididades significativas (19).

## **1.3. Terapia génica**

A terapia génica é uma abordagem terapêutica inovadora que visa introduzir, remover ou modificar material genético nas células de um paciente, com o objetivo de tratar ou prevenir doenças (20). Esta técnica pode ser aplicada para corrigir mutações génicas, expressar genes terapêuticos ou regular a expressão de genes endógenos (21). No contexto do cancro, os ácidos nucleicos têm-se destacado por permitirem diferentes abordagens moleculares que procuram combater as células tumorais de forma seletiva. Entre as estratégias utilizadas, encontra-se a regulação positiva de genes supressores de tumor, que regulam o ciclo celular e previnem o crescimento descontrolado das células, o silenciamento de oncogenes mutados, terapia com genes suicidas, terapia imunológica com o

desenvolvimento de vacinas de ADN codificante de antígenos tumorais e modificação do microambiente tumoral que visam dificultar o fornecimento de nutrientes ou desencadear respostas imunes (22). Estas estratégias demonstram ser muito promissoras em termos de eficácia terapêutica no tratamento do cancro, uma vez que têm o potencial de ser altamente específicas para as células-alvo, reduzindo a toxicidade sistémica e atuando na origem da doença, o que poderá permitir tratar a causa subjacente, e obter melhorias terapêuticas de uma forma mais duradoura (23). No entanto, o maior desafio na aplicação desta terapia é a entrega do material genético à célula-alvo. Devido às suas dimensões consideráveis, carga negativa e propensão para degradação por nucleases, o material genético enfrenta dificuldades em atingir o tecido alvo e transpor a membrana plasmática das células (24). Para superar estas barreiras, é essencial desenvolver vetores de entrega de ADN eficazes. Estes vetores podem ser classificados em duas principais categorias: vetores virais e vetores não virais (25).

#### **1.4. Vetores virais**

Os vetores virais foram os primeiros veículos de entrega usados para terapia génica em ensaios clínicos de glioma (26). Entre estes vetores destacam-se os adenovírus, os vírus adenoassociados, os vetores derivados do vírus herpes simplex tipo 1 e os vetores retrovirais/lentivirais (27). Devido à sua capacidade natural de invadir células, os vetores virais têm frequentemente uma elevada eficiência na entrega de material genético nas células-alvo (28). No entanto, a imunogenicidade, inserção inespecífica, ativação de oncogenes, restrições no tamanho do ADN e elevado custo limitam a utilização destes vetores na terapêutica e levaram ao desenvolvimento e à engenharia de vetores não virais (29).

#### **1.5. Vetores não virais**

Como alternativa aos vetores virais, os vetores não virais têm ganho destaque devido à sua natureza económica e reprodutível em larga escala, superando também as limitações já citadas dos sistemas não virais. Além dessas características, os vetores não virais podem ser quimicamente ou fisicamente projetados e/ou funcionalizados para serem reconhecidos pelas células, promover direcionamento específico e melhorar o desempenho geral da transfeção génica (25). Existem vários tipos de sistemas de entrega não virais. Quanto ao método de preparação destes vetores, podemos distinguir entre métodos físicos e químicos.

Os métodos físicos englobam técnicas mecânicas que permitem a disrupção temporária da membrana celular permitindo a passagem das moléculas de interesse. No entanto esses métodos dependem do conhecimento preciso da localização dos tumores, não sendo viáveis por exemplo para casos de metástases (30). Os métodos químicos, por conseguinte, são métodos que utilizam frequentemente moléculas como micelas, dendrímeros, moléculas inorgânicas, hidrogéis, lípidos e polímeros catiónicos, entre outros, para complexação dos genes terapêuticos, de forma a conferir-lhes proteção e a facilitar o processo de endocitose (31). De entre os transportadores não virais, os sistemas poliméricos têm sido amplamente explorados na nanomedicina (32), revelando-se promissores para libertação e entrega de genes terapêuticos.

### **1.6. Nanopartículas poliméricas**

Os sistemas poliméricos nanométricos têm-se evidenciado como veículos promissores para a entrega direcionada e controlada de terapias contra o cancro. A aplicação destas nanopartículas na terapia génica tem ganho relevância na investigação, principalmente devido à sua facilidade de síntese, à possibilidade de funcionalização com diversas moléculas, bem como à sua baixa imunogenicidade e toxicidade (5).

De entre os péptidos utilizados na formulação destes sistemas, destacam-se os péptidos de penetração celular (PPCs). Estes péptidos são pequenas sequências policatiónicas de aminoácidos (até 30 aminoácidos) que têm a capacidade de transpor a membrana plasmática das células e facilitar a entrada de diversas moléculas. Os PPCs apresentam uma grande variedade em termos de composição de aminoácidos e estrutura tridimensional, incluindo sequências catiónicas, aniónicas e neutras que exibem diferentes graus de hidrofobicidade e polaridade (33). A complexação entre o péptido e o material genético é promovida na maioria das vezes por interações eletrostáticas e hidrofóbicas, que resultam em complexos à escala nanométrica (34). Além disso, estes sistemas podem ser utilizados para a administração de combinações de fármacos e genes, com o objetivo de aumentar a eficácia da terapia devido ao potencial efeito sinérgico (5).

### **1.7. WRAP<sub>5</sub>**

Uma família específica de PPCs anfipáticos, conhecida como WRAP, foi desenvolvida para facilitar a entrega de ácidos nucleicos, através da sua complexação e originando nanossistemas (35). Esta nova série de péptidos destaca-se por serem

significativamente mais curtos e formados por apenas 3 tipos de aminoácidos, o que simplifica o seu processo de síntese (36). Entre estes péptidos formulados encontra-se o WRAP5. O WRAP5 é um PPC composto por 15 aminoácidos, incluindo triptofano (W), arginina (R) e leucina (L), com uma carga líquida positiva de +5 (35). A sua composição rica em resíduos de arginina, mostrou ser uma peça chave nas interações eletrostáticas com os ácidos nucleicos, enquanto o resíduo de triptofano tem um papel importante na transfeção celular, uma vez que mostrou desempenhar um papel fundamental na interação com os lipídios e com os glicosaminoglicanos presentes na membrana celular (36). As nanopartículas formuladas com WRAP5 demonstraram uma forte capacidade de proteger e entregar material genético em diferentes linhagens celulares, e promover o silenciamento específico e eficiente de proteínas alvo (37). Além disso, essas nanopartículas apresentaram uma rápida internalização em comparação com outras previamente analisadas (36). Alguns estudos sugerem que esta rápida transfeção celular ocorre por meio de translocação direta ou por um processo de endocitose seguido de libertação endossomal rápida. Estas características tornam o WRAP5 uma ferramenta valiosa para a terapia génica, com potencial para superar as limitações associadas à entrega de ácidos nucleicos e abrir novas possibilidades para intervenções terapêuticas (38).

### **1.8. Co-libertação de agentes terapêuticos**

Embora a quimioterapia continue a ser um tratamento padrão no combate ao cancro, os seus benefícios clínicos são frequentemente limitados devido ao desenvolvimento de resistência a múltiplos medicamentos por parte das células cancerígenas e à toxicidade dose-dependente que afeta as células saudáveis (38). Para ultrapassar essas limitações, tem-se verificado um interesse crescente em terapias combinadas, particularmente aquelas que aliam a terapia génica à quimioterapia. A co-entrega fármaco/gene pode resultar numa inibição tumoral mais eficaz e permitir a redução das doses necessárias de agentes anticancerígenos, beneficiando do efeito sinérgico da ação conjunta dos dois tratamentos (39). Nesse sentido, a administração simultânea de TMZ e do gene Tp53 tem sido estrategicamente explorada como terapia promissora contra o GB (35). A TMZ, um agente alquilante, atua induzindo a formação de adutos de O-6-metilguanina no ADN, que causam distorções na estrutura da dupla hélice, interferindo nos processos de replicação e transcrição (40). Contudo, a enzima O-6-metilguanina-ADN metiltransferase (MGMT) é capaz de reparar esses adutos, revertendo os danos causados pela TMZ e contribuindo para a resistência tumoral ao tratamento. A ativação da proteína p53, por outro lado, pode inibir a expressão de MGMT, limitando a capacidade das células tumorais de repararem o ADN

danificado. Como resultado, a acumulação de lesões induzidas pela TMZ é aumentada, o que evidencia a eficaz regulação positiva da proteína p53, em aumentar a sensibilidade dessas linhagens celulares à ação da TMZ.

### **1.9. Transferrina**

A transferrina (Tf), uma glicoproteína composta por uma única cadeia polipeptídica de 698 aminoácidos e com um peso molecular de 78 kDa, destaca-se por ser a principal proteína de ligação ao ferro, fundamental no transporte e regulação dos níveis extracelulares do mesmo nos fluidos corporais (41) e facilitando a entrega de íons férricos ( $\text{Fe}^{3+}$ ) (42) a diversas células do organismo. A atividade biológica do ferro decorre do ciclo de oxidação/redução, entre os estados ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) e férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ), funcionando como cofator enzimático numa série de processos indispensáveis às células, como na síntese de ADN (43). Deste modo, as células em rápida divisão, como as tumorais, necessitam de maiores quantidades de ferro para sustentar o seu crescimento acelerado. Pelas elevadas quantidades de ferro necessárias às células tumorais, recetores de transferrina (RTf) são altamente sobre-expressos nestas células (44). Isto é particularmente relevante no GB, onde os RTf são expressos até 100 vezes mais do que nas células saudáveis (45). Este facto tornou o RTf um alvo atrativo para terapias direcionadas a células de GB, levando ao desenvolvimento de nanossistemas de entrega de fármacos, utilizando Tf nas formulações. Os resultados alcançados em diversos estudos tanto *in vitro* como *in vivo*, mostraram-se promissores, revelando um maior direcionamento dos sistemas ao tumor (46), aumento da internalização celular dos sistemas (47), aumento do efeito anti-proliferativo (48) e um aumento na sobrevivência em modelos animais, em relação a sistemas que não possuíam Tf (49).

### **1.10. Propriedades da Albumina como veículo na terapia contra o cancro**

A albumina, uma proteína globular encontrada abundantemente no sangue de humanos e animais, é amplamente conhecida pelo seu papel fundamental na regulação e transporte de substâncias no organismo (50, 51). Devido à sua versatilidade em estabelecer ligações e às suas propriedades físico-químicas promissoras, como composição de uma única cadeia polipeptídica, elevada solubilidade em meios aquosos, elevada flexibilidade e estabilidade mesmo sob condições adversas de pH e temperatura, baixa atividade intrínseca e imunogénica (52) e elevado tempo de semi-vida no organismos (19 dias), tem sido

estudada como veículo para administração seletiva de biomoléculas terapêuticas usadas para o tratamento de várias doenças, incluindo o cancro (53).

Estudos na área oncológica, mostraram a capacidade da albumina de acumulação e absorção preferencial em tecidos tumorais (54), através da sua capacidade de ligação a recetores sobreexpressos em células cancerígenas, como o recetor de glicoproteína de 60 quilo Daltons (KDa) e a proteína secretada ácida e rica em cisteína (SPARC), expressos também em células de GB (55). Contudo, o GB, sendo um tipo de cancro cerebral, está protegido pela barreira hematoencefálica (BHE), uma barreira altamente seletiva que dificulta a passagem de macromoléculas (56, 57), como a albumina ( $\approx 66$ KDa), até ao tumor. Esta limitação levanta a necessidade de explorar vias alternativas de administração que permitam contornar o BHE, de maneira a garantir uma entrega eficaz de terapias direcionadas de albumina ao cérebro.

### **1.11. Administração Intranasal de Albumina**

A administração intranasal emergiu como uma estratégia promissora para a entrega de moléculas ao sistema nervoso central (SNC) de forma não invasiva. A alta vascularização e permeabilidade da mucosa nasal, mostrou facilitar a absorção eficiente destas moléculas, com a possibilidade de parte sofrer difusão ou transporte diretamente para cérebro, contornando a BHE e evitando os seus mecanismos de efluxo (58, 59). Comparativamente às vias oral e intravenosa, esta abordagem oferece vantagens como maior biodisponibilidade, prevenção do metabolismo hepático de primeira passagem, início de ação mais rápido e potencialmente maior segurança ao reduzir a distribuição sistémica das partículas (60).

Uma das moléculas que se mostrou eficaz e rapidamente entregue por esta via foi a Albumina. Um estudo realizado *in vivo*, em murganhos, usando albumina sérica bovina (BSA), marcada com isótopos radioativos, de maneira a estudar a sua capacidade de captação e distribuição ao cérebro, após administração intranasal. Os resultados demonstraram que todas as regiões do cérebro apresentavam quantidades mensuráveis de radioatividade quase imediatamente após a administração (após 5 min), com baixos níveis (2-4%) registados na corrente sanguínea (47). As evidências mencionadas tornam a albumina um elemento de grande valor na formulação de sistemas de administração intranasal direcionadas ao sistema nervoso central.

## **2. Materiais e Métodos**

### **2.1. Materiais**

A sequência Tf-WRAP5 foi sintetizada pelos Professores Prisca Boisguérin e Eric Vivés da Universidade de Montpellier, França, utilizando um sintetizador de péptidos por micro-ondas, LibertyBlue™ (CEM Corporation, Matthews, NC, EUA), equipado com um módulo adicional Discover™ (CEM Corporation, NC, EUA) que aplica energia de micro-ondas a 2450 MHz, utilizando a estratégia Fmoc/tert-butyl (tBu). As características e a pureza do péptido foram confirmadas por LC/MS (Waters, Saint-Quentin-en Yvelines, França), revelando uma pureza de 95% ou superior. A sequência do WRAP5 é NH<sub>2</sub>-LLRLLRWWRLRL-CONH<sub>2</sub>, com 15 resíduos, uma massa isotópica de 2104.34 g/mol e 5 cargas positivas. O plasmídeo pcADN3-FLAG-p53, com 6,07 kbp, foi adquirido da Addgene (Cambridge, MA, EUA) e foi amplificado numa cultura do hospedeiro *Escherichia coli*, extraído e purificado utilizando uma metodologia desenvolvida pelo nosso grupo de investigação, conforme descrito na literatura (61). A TMZ foi adquirida da Frilabo (Lisboa, Portugal). A sonda de marcação do plasmídeo isotiocianato de fluoresceína (FITC), o dodecil sulfato de sódio (SDS), o Triton X-100, o soro fetal bovino (FBS) e a albumina sérica bovina (BSA) foram adquiridos da Sigma Aldrich Fine Chemicals Biosciences (St Louis, MO, EUA). A agarose e o Green Safe Premium foram obtidos da NZYTech (Lisboa, Portugal). As células humanas U-87 foram fornecidas pela Coleção Europeia de Culturas de Células Autenticadas (ECACC, Salisbury, Reino Unido). O 4',6-diamidino-2-fenilindole (DAPI) foi adquirido da Invitrogen (Carlsbad, CA, EUA). O meio Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) com alta glicose e L-Glutamina estável foi obtido da Biowest (Nuaille, França). O kit iQuant dsADN HS Assay foi adquirido da ABP Biosciences (Rockville, MD, EUA).

### **2.2. Métodos**

#### **2.2.1. Formação de Complexos TMZ/Tf-WRAP5/pADN**

O fármaco TMZ foi adicionado ao péptido, (TMZ/Tf-WRAP5) seguindo um protocolo previamente descrito por Neves e co-autores (35). Os complexos TMZ/Tf-WRAP5/pADN foram formulados pela adição rigorosa de 50 µL da solução TMZ/Tf-WRAP5 a 150 µL de uma solução de pADN (1 µg, previamente dissolvido em água Milli-Q). A adição foi realizada gota a gota, com agitação em vórtex durante 60 s, de maneira a obter um rácio de grupos amina/grupos fosfato (N/P) igual a 1. Os complexos foram deixados em

equilíbrio por 20 min à temperatura ambiente, seguindo-se uma centrifugação a 13500 x g, 20 min a 4°C para sedimentar e purificar os complexos. O *pellet* foi guardado a 4°C, e o sobrenadante foi analisado conforme descrito no tópico 2.2.3.

### **2.2.2. Revestimento dos complexos com BSA**

Uma solução de BSA a 1,8% foi preparada em água ultrapura e filtrada (filtro de 0,2 µm). A concentração da solução foi determinada utilizando o NanoPhotometer™, através da medição da absorbância a 280 nm e da Lei de Lambert-Beer, recorrendo ao coeficiente de extinção molar da BSA, 43.824 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> (62). Esta solução de BSA foi utilizada para o revestimento dos complexos por dois métodos distintos: a) 11,75 µL de solução de BSA foram adicionados à solução de pADN, antes da formulação dos complexos (**TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA**); b) 11,75 µL de solução de BSA foram adicionados, após a formulação dos complexos (findos 25 min à temperatura ambiente) (**TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA 20 min**). Os complexos foram deixados em equilíbrio por mais 20 min à temperatura ambiente, antes da centrifugação a 13500 x g, 20 min a 4°C.

### **2.2.3. Eletroforese de pADN em Gel de Agarose**

A presença de pADN não encapsulado nos sobrenadantes foi avaliada através de eletroforese em gel de agarose. Para a realização da eletroforese, foi preparado um gel de agarose a 1% (c/v) em 50 mL 1×Tampão TAE (base Tris 40 mM, ácido acético 20 mM, EDTA 1 mM a pH 8,0) e corado com GreenSafe (0,6 µL). Foram recolhidos 18 µL de cada um dos sobrenadantes das nanopartículas e, como grupo controlo, 1 µg de pADN foi diluído em igual volume de H<sub>2</sub>O Milli Q. A todas as soluções foi adicionado 2 µL de Loading Buffer. A eletroforese teve a duração de 40 min, foi realizada a 120 V e o gel foi visualizado com o sistema Uvitec Fire-Reader (Uvitec Limited, Cambridge, Reino Unido).

### **2.2.4. Capacidade de complexação do pADN**

Para uma avaliação quantitativa da complexação do pADN em solução, os sobrenadantes dos complexos foram analisados por um Kit de quantificação de ADN (iQuant™ dsADN HS Assay Kit) que permite uma quantificação simples, sensível e precisa de ADN de dupla hélice (dsADN), com uma faixa de deteção de 0,2 a 100 ng. Para assegurar

a quantificação precisa do pADN, foi elaborada uma curva de calibração ( $Y = 90,841X - 7,1865$ ;  $R^2 = 0,9985$ ) com quantidades conhecidas de pADN. A solução de trabalho iQuant™ foi preparada diluindo 0,95 µL de reagente iQuant™ dsADN HS em 189,05 µL de tampão iQuant™ dsADN HS, imediatamente antes da utilização (1:200). A solução de trabalho iQuant™ preparada foi adicionada a cada poço de uma microplaca preta de fundo transparente de 96 poços (Greiner, Áustria). Para a curva de calibração foram preparadas várias amostras de diluições padrão de dsADN entre 0 e 100 ng. Uma solução de plasmídeo a 50 µg/mL foi diluída 20 x com água Milli Q e utilizada como controlo do ensaio. 10 µL da solução de plasmídeo e dos sobrenadantes das nanopartículas foram adicionados à solução iQuant™, nos respetivos poços. A microplaca foi incubada à temperatura ambiente durante 2 min protegida da luz, antes da realização da leitura da fluorescência, utilizando um leitor de placas (SpectraMAX Microplate Reader, Molecular Devices, San Jose, CA, EUA). As leituras foram realizadas a 485 nm (comprimento de onda de excitação) e 530 nm (comprimento de onda de emissão). A experiência foi realizada em duplicado.

### **2.2.5. Caracterização dos Complexos**

As propriedades dos complexos peptídicos, como tamanho médio (diâmetro hidrodinâmico), PDI e Potencial Zeta foram determinadas com o auxílio de um equipamento Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido), a 25 °C. O tamanho e o PDI foram determinados por espalhamento dinâmico de luz (DLS) com retroespalhamento não invasivo (NIBS), por um laser He-Ne em 633 nm. O potencial Zeta foi determinado por espalhamento eletroforético de luz, a 25 °C, com uma ótica de dispersão de luz eletroforética, sob a forma de laser M3-PALS (Phase Analysis Light Scattering). O pellet dos nanossistemas foi ressuspenso em 600 µL de H<sub>2</sub>O Milli Q, utilizando uma cuvete de polimetilmetacrilato (PMMA) para determinação do tamanho e PDI e uma célula capilar (Disposable folded capillary cells, DTS1070) para determinação do potencial Zeta. Os dados obtidos foram analisados usando o software Malvern Zetasizer v 6.34, (Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido).

### **2.2.6. Estabilidade dos Complexos**

A estabilidade do pADN foi avaliada por eletroforese após a descomplexação das nanopartículas utilizando duas condições de detergente: SDS (condição 1) e Triton X-100 (condição 2). Na primeira condição, o pellet das nanopartículas foi recolhido e ressuspenso

em 14  $\mu\text{L}$  de  $\text{H}_2\text{O}$  Milli Q, ao qual foi adicionado 3  $\mu\text{L}$  SDS a 10%. O pellet das nanopartículas da condição 2 foi ressuspensão em 8  $\mu\text{L}$  de  $\text{H}_2\text{O}$  Milli Q e foram adicionados 8  $\mu\text{L}$  de Triton X-100 2%. Como controlos do ensaio, prepararam-se as seguintes amostras: 1  $\mu\text{g}$  ADN diluídos em  $\text{H}_2\text{O}$  Milli Q até perfazer 14  $\mu\text{L}$ , 1  $\mu\text{g}$  ADN diluídos em  $\text{H}_2\text{O}$  Milli Q até perfazer 14  $\mu\text{L}$  com 3  $\mu\text{L}$  de SDS 10%, 14  $\mu\text{L}$  de  $\text{H}_2\text{O}$  Milli Q com 3  $\mu\text{L}$  de SDS 10% e 1  $\mu\text{g}$  ADN diluídos em  $\text{H}_2\text{O}$  Milli Q até perfazer 8  $\mu\text{L}$  com 8  $\mu\text{L}$  Triton X-100. A todas as preparações foram adicionados 2  $\mu\text{L}$  de Loading Buffer. O gel de agarose foi preparado para um volume final de 100 mL e a eletroforese foi conduzida nas mesmas condições descritas anteriormente.

### **2.2.7. Cultura de células**

As células provenientes de glioblastoma humano U-87 foram mantidas em cultura em frascos de 75  $\text{cm}^2$  e em meio DMEM com elevada concentração de glucose e glutamina estável, a pH 7,45, suplementado com 10% de soro fetal bovino (FBS) inativado pelo calor e 0,1% (v/v) de uma mistura de antibióticos contendo penicilina (100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) e estreptomicina (100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). A cultura foi mantida a 37  $^\circ\text{C}$ , numa atmosfera com 5% de  $\text{CO}_2$ , até que as células atingissem a confluência desejada.

### **2.2.8. Marcação do ADN Plasmídico com a sonda FITC**

De maneira a visualizar o ADN plasmídico, foram adicionados 20  $\mu\text{L}$  contendo 2  $\mu\text{g}$  de pADN a 63  $\mu\text{L}$  de tampão de ligação (0,02 g do reagente 553 em 1 mL de água Milli-Q, pH 8,5) e a 2  $\mu\text{L}$  de FITC (fluorescein-5-isothiocyanate) (50 mg/100  $\mu\text{L}$  em DMSO). As amostras foram incubadas à temperatura ambiente, protegidas da luz, sob constante agitação durante 4 h. Para interromper a reação de marcação, adicionou-se 85  $\mu\text{L}$  de uma solução de NaCl 3M e 212,5  $\mu\text{L}$  de etanol 100%. As amostras foram incubadas a -20  $^\circ\text{C}$  durante 30 min e posteriormente centrifugadas a 4  $^\circ\text{C}$ , 12 000 x g, por 30 min. O sobrenadante foi descartado e o pellet lavado com 300  $\mu\text{L}$  de etanol 75%, até perda da coloração laranja, e ressuspensão em água Mili-Q para a formação dos complexos.

### **2.2.9. Transfeção Celular**

As células U87 foram semeadas, 10 000 células por poço, em placas de 8 poços (Ibidi, Martinsried, Alemanha) em meio suplementado com FBS e mistura de antibióticos.

Com pelo menos 12 h de antecedência à transfeção, o meio de cultura foi substituído por um meio desprovido de FBS e antibióticos, com o intuito de potenciar a eficácia da transfeção devido ao efeito de “starving” das células. No dia da experiência, as células foram transfetadas com os complexos (0,1 µg de pADN por poço) durante 4 h. Após este período, o meio de cultura foi substituído pelo meio convencional e as células recolhidas 24 h após a transfeção.

### **2.2.10. Captação/ Internalização Celular**

A internalização celular dos diferentes complexos foi acompanhada *in vivo*, com recurso a um microscópio Axio Observer Z1 (Carl Zeiss, Alemanha) durante as 4 h de transfeção. O núcleo foi marcado pela incubação das células com 1 µM de DAPI por 10 min e foram adquiridas imagens recorrendo a uma objetiva de ampliação 40 x com imersão em óleo. As imagens foram adquiridas com o laser e filtros correspondentes às sondas DAPI (445/450 nm) e FITC (525/550 nm). A análise das imagens foi realizada através do software LSM.

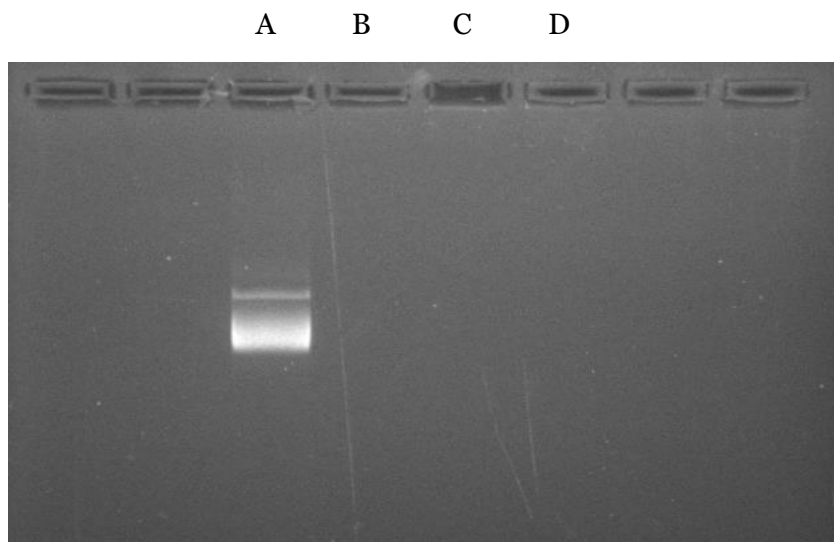
## **3. Resultados e Discussão**

Com o intuito de desenvolver um sistema de entrega eficiente para a terapia do glioblastoma via administração nasal, foi formulado um nanocomplexo para a co-libertação de fármaco/gene. Esta abordagem visa a combinação de terapia génica e quimioterapia, de maneira a aumentar a eficiência terapêutica do sistema. O nanocomplexo em estudo foi formulado com o péptido WRAP5 acoplado a uma sequência de direcionamento de Tf, e o agente quimioterápico TMZ, visando a complexação de um plasmídeo contendo o gene supressor de tumor p53. Pela primeira vez, neste projeto foi testado o revestimento deste nanossistema com BSA, por dois procedimentos diferentes. A literatura aponta que péptidos anfipáticos e catiónicos, como o WRAP5, interagem fortemente com oligonucleotídeos ou ácidos nucleicos carregados negativamente (63). Além disso, foi também documentado que o péptido WRAP5 é particularmente eficaz na complexação de pADN, formando nanopartículas estáveis através de interações eletrostáticas e hidrofóbicas, facilitadas pelos resíduos de arginina e triptofano presentes na sequência do péptido, que interagem com os grupos fosfato do pADN (35). O revestimento do complexo com BSA visa proteger os nanocomplexos e facilitar a sua absorção e transporte através da mucosa nasal, diretamente ao cérebro (64), tendo em conta a sua pronta disponibilidade,

biocompatibilidade, biodegradabilidade, imunogenicidade, acumulação e absorção preferenciais em tumores (65).

### 3.1. Complexação de pADN

Com o intuito de avaliar a eficiência da complexação do pADN dos três complexos em estudo, foi realizada uma eletroforese em gel de agarose. Como detalhado na seção experimental, após a centrifugação dos complexos formados, os sobrenadantes foram submetidos a uma análise por eletroforese em gel de agarose de modo a poder identificar a presença de pADN livre. Os resultados, apresentados na Figura 1, revelaram a presença de uma só banda no gel de agarose, que corresponde ao pADN de p53 livre, enquanto as amostras dos sobrenadantes dos complexos não apresentam nenhuma banda visível. A ausência de bandas indica que o pADN não foi detetado, o que resulta na ausência de plasmídeo livre nos sobrenadantes. Estes resultados indicam que os péptidos foram eficazes em condensar/complexar o pADN, resultando na formação de complexos, o que impediu a migração de pADN no gel de agarose. De forma qualitativa, os resultados apresentados sugerem que as três formulações têm elevada eficiência de complexação (Figura 1).



**Figura 1. Comportamento da complexação de pADN dos vários complexos formulados a rácio N/P igual a 1, investigado por eletroforese em gel de agarose.** (A) pADN livre, (B) TMZ/Tf-WRAP5/pADN, (C) TMZ/Tf-WRAP5/pADN/ BSA e (D) TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA 20min. Os complexos foram formulados, centrifugados e os sobrenadantes foram carregados no gel de agarose. O local de aplicação, encontra-se na extremidade superior da imagem, sendo que a extremidade inferior corresponde ao cátodo.

Após a avaliação qualitativa da eficiência de complexação de pADN dos nanossistemas, procedeu-se a uma análise quantitativa da percentagem de material genético presente em cada sistema. Utilizou-se para este fim o kit iQuant™ dsADN HS Assay. O kit é composto por um tampão e um reagente que, ao entrarem em contacto com o material genético, desencadeiam uma reação de fluorescência proporcional à quantidade de ADN presente. Os resultados mostram que as eficiências de complexação dos três sistemas são superiores a 80%. (Tabela 1).

**Tabela 1: Eficiência de complexação (%) de pADN dos complexos TMZ/Tf-WRAP5/pADN, TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA, TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA 20 min desenvolvidos na razão N/P de 1.** Os valores foram calculados com os dados obtidos de duas medições (n=2 replicados da mesma amostra).

Amostra	Eficiência de complexação (%) Média	Desvio Padrão
TMZ/Tf-WRAP5/pADN	99,5	0,1
TMZ/Tf-WRAP5/pADN /BSA	90,8	0,4
TMZ/Tf-WRAP5/pADN/ BSA 20 min	83,9	0,1

Destaca-se que a maior taxa de complexação foi observada no sistema que não contém albumina, sugerindo que a albumina pode interferir na complexação do ADN com o péptido. Este efeito pode ser explicado pelo facto de ambas as moléculas, albumina e ADN, apresentarem carga negativa, competindo para a interação com as cargas positivas do péptido. Comparando os dois sistemas que possuem albumina, é também constatável que a formulação com menor taxa de complexação foi a formulada com albumina aos 20 min. Este resultado pode ser justificado por uma eventual percentagem superior de albumina no sistema em comparação à formulada aos 0 min. Assim, a interação prolongada com albumina pode levar a uma competição mais intensa com o pADN na interação com o péptido, diminuindo assim a eficiência de complexação.

### 3.2. Propriedades Físico-Químicas dos Complexos

O potencial Zeta, tamanho médio e índice de polidispersão dos complexos desenvolvidos (TMZ/Tf-WRAP5/pADN, TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA, TMZ/Tf-

WRAP5/pADN /BSA 20 min) foram analisados através de espalhamento dinâmico de luz, com recurso a um Zetasizer Nano Zs. Os valores obtidos encontram-se resumidos na (Tabela 2).

**Tabela 2: Potencial Zeta, Tamanho médio e índice de polidispersão determinados por espalhamento dinâmico de luz, exibido pelos complexos TMZ/Tf- WRAP5/pADN, TMZ/Tf- WRAP5/pADN/BSA e TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA 20min desenvolvidos a rácio N/P de 1.** Os valores foram calculados com os dados obtidos de três medições independentes (média  $\pm$  Desvio Padrão, n=3 medições de uma amostra).

<b>Amostra</b>	<b>Potencial Zeta (mV)</b>	<b>Tamanho médio (nm)</b>	<b>PDI</b>
<b>TMZ/Tf-WRAP5/pADN</b>	+24,57 $\pm$ 0,85	182 $\pm$ 4 *	0,396 $\pm$ 0,04 *
<b>TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA</b>	+7,83 $\pm$ 0,58	212 $\pm$ 5	0,401 $\pm$ 0,02
<b>TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA 20 min</b>	+4,65 $\pm$ 0,28	216 $\pm$ 4	0,388 $\pm$ 0,05

\*Dados anteriores do artigo Ana Neves et al. (35)

O potencial Zeta é definido como o potencial localizado no plano de cisalhamento da dupla camada elétrica que é formada na vizinhança de uma interface sólido-líquido carregada. Os valores dos potenciais Zeta estão habitualmente dentro de uma faixa de -100mV a +100mV, para a maioria das interfaces sólido-líquido em soluções aquosas (66). Este potencial reflete a carga na superfície da partícula e a interação entre as partículas numa suspensão. No caso dos complexos analisados, todos apresentaram cargas positivas, em todas as condições analisadas (Tabela 1). Este balanço positivo de carga superficial pode ser atribuído à alta concentração de cargas catiónicas no péptido, que foram capazes de neutralizar as cargas negativas do pADN, uma vez que o fármaco TMZ não possui carga (35). No entanto, os sistemas contendo albumina exibiram valores significativamente mais baixos de potencial Zeta. Estes resultados são consistentes com o facto de a albumina possuir uma carga negativa a pH neutro (67) o que pode justificar a diminuição do potencial Zeta observada nos sistemas que a incorporam. Os resultados sugerem que o nanossistema com o potencial Zeta menos positivo, deverá ser o que contém a maior quantidade de albumina adsorvida. A carga positiva dos complexos apresentados, pode promover a interação com a membrana celular, devido à atração eletrostática com os grupos aniónicos dos proteoglicanos sulfatados presentes na superfície das células. Esta interação facilita a

internalização dos complexos, que predominantemente ocorre através de mecanismos de endocitose (68).

Outra propriedade analisada foi o tamanho das partículas. Este é um fator importante que afeta a biodistribuição, internalização celular e eficácia na entrega de fármacos. Geralmente, partículas menores são internalizadas mais eficientemente por endocitose, no entanto se estas forem demasiado pequenas (inferiores a 10 nm) são rapidamente depuradas pelo sistema renal. Quanto maiores forem as partículas mais facilmente são eliminadas pelo sistema imunitário (69). Assim sendo, os resultados obtidos neste trabalho demonstraram que todos os sistemas apresentaram tamanhos próximos a 200 nm, o que se mostrou favorável visto que partículas com tamanhos semelhantes ou abaixo de 200 nm facilitam tanto a captura quanto a internalização pelas células, o que, por sua vez, melhora a eficiência da transfecção celular (70). Foi possível também constatar que, nos complexos que contêm BSA, houve um aumento no tamanho das partículas. Este resultado sugere que a albumina realmente se adsorveu à superfície da nanopartícula, resultando no aumento do raio dos complexos. Esta propriedade foi especialmente evidenciada no complexo TMZ/Tf-WRAP5/pADN /BSA 20 min.

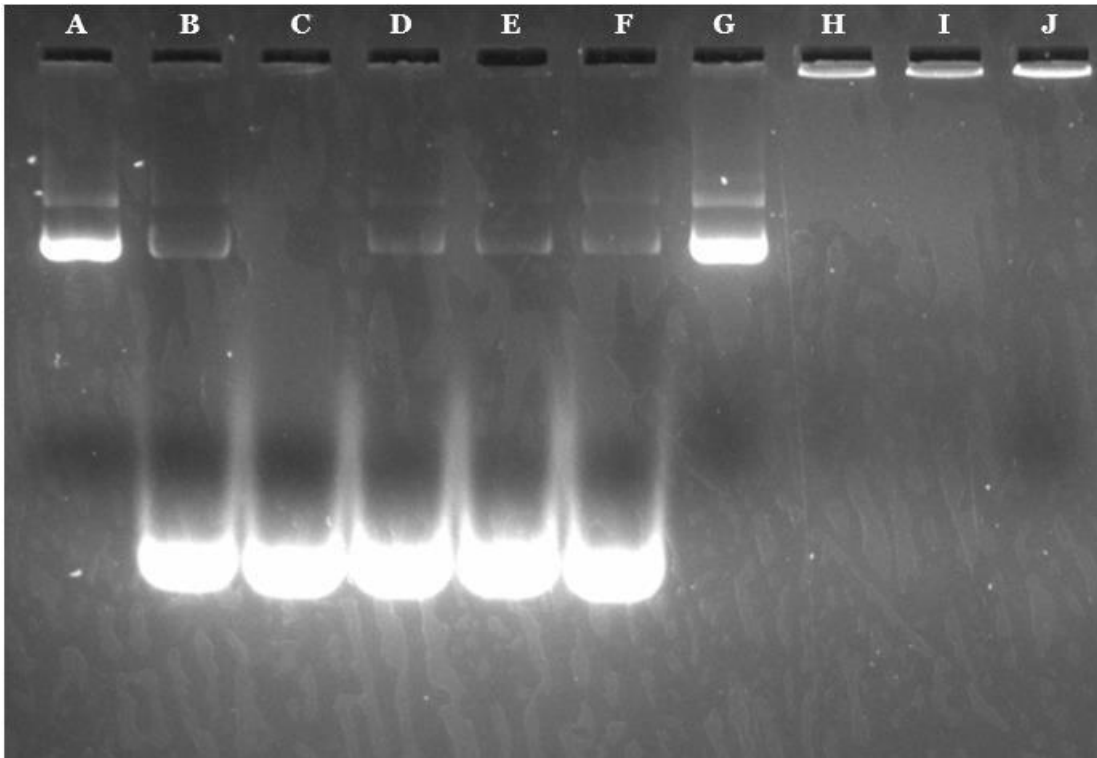
Neste ponto, também foi relevante analisar o PDI, que se caracteriza por ser uma medida da distribuição de tamanho de partículas, frequentemente utilizada para caracterizar a uniformidade de nanopartículas em solução. Os complexos formulados apresentaram valores de PDI bastante semelhantes, nomeadamente  $0,396 \pm 0,04$ ;  $0,401 \pm 0,02$ ;  $0,388 \pm 0,05$ , para os complexos TMZ/Tf-WRAP5/pADN, TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA, TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA 20 min respetivamente. Este parâmetro apresenta valores entre 0-1, sendo que, valores de PDI mais próximos de zero indicam uma distribuição de tamanho mais uniforme, enquanto valores mais próximos de 1, indicam maior variação no tamanho das partículas (71). De acordo com a literatura, sistemas monodispersos têm valores de PDI que variam entre 0,1 e 0,4, enquanto sistemas polidispersos apresentam valores de PDI entre 0,4 e 0,7. Quando o PDI ultrapassa 0,7, a distribuição de tamanho de partículas é considerada ampla (72). De acordo com o descrito, os valores obtidos indicam uma distribuição moderada, sugerindo que há alguma variação nos tamanhos das partículas, mas não excessiva, enquadrando-se no limite entre um sistema monodisperso e polidisperso.

### **3.3. Estabilidade do pADN complexo**

A integridade do pADN é fundamental para a eficácia da terapia génica, sendo crucial para a correta internalização e expressão do gene terapêutico nas células-alvo. Qualquer comprometimento estrutural pode resultar numa expressão génica inadequada, comprometendo o sucesso clínico da terapia (73, 74).

De modo a obter uma visão geral sobre a integridade do pADN aquando da formação dos complexos TMZ/Tf-WRAP5/pADN, TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA, TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA 20 min, foi realizada uma segunda eletroforese em gel de agarose. De maneira a poder visualizar o pADN no gel, foi testada a capacidade de descomplexação dos complexos por dois detergentes, o SDS e o Triton X-100 (octilfenoxipolietoxietanol). Como controlos, foram consideradas quatro amostras adicionais: (A) pADN livre, (B) pADN livre e SDS, (C) SDS e (G) pADN livre e Triton X-100.

Os resultados, apresentados na (Figura 2), demonstraram inequivocamente a eficácia do SDS na promoção da descomplexação do pADN, permitindo a visualização do pADN livre no gel de agarose. A eficácia do SDS pode ser atribuída ao fato de ser um detergente aniónico (75), que possui grupos carregados capazes de competir com o pADN pelas cargas positivas do péptido. Em contraste, o Triton X-100, por ser um detergente não iónico (75), demonstrou um efeito menos disruptivo, não permitindo a descomplexação desejada



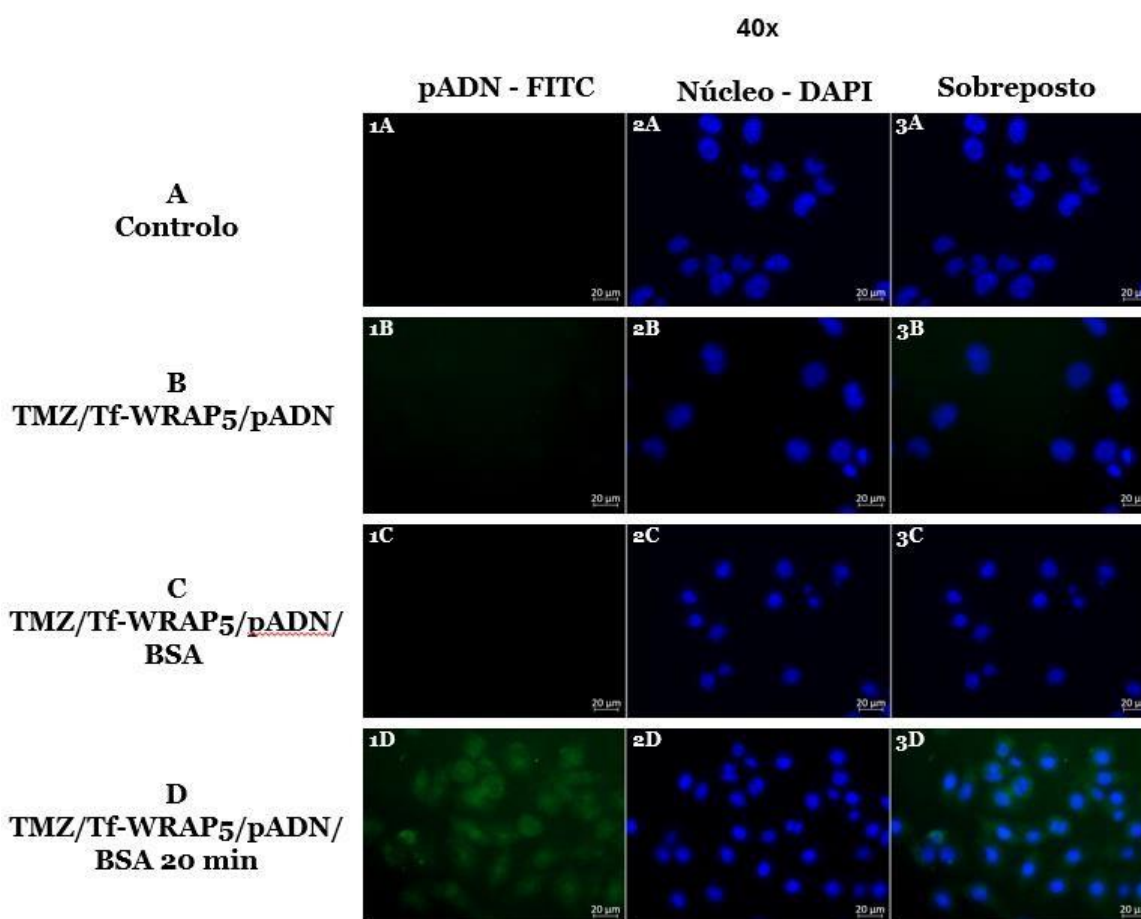
**Figura 2. Descomplexação de pADN dos complexos peptídicos por SDS 10% e Triton X-100 2% e estudo da estabilidade do pADN descomplexado, investigadas por eletroforese em gel de agarose.** (A) pADN livre, (B) pADN livre e SDS, (C) SDS, (D) TMZ/Tf-WRAP5/pADN e SDS, (E) TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA e SDS (F) TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA 20min e SDS, (G) pADN livre e Triton X-100, (H) TMZ/Tf-WRAP5/pADN e Triton X-100, (I) TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA e Triton X-100, (J) TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA 20 min e Triton X-100. Os complexos foram formulados, centrifugados e o pellet ressuspensão em água mili Q foi adicionado a um dos dois detergentes em estudo. O local de aplicação, encontra-se na extremidade superior da imagem, sendo que a extremidade inferior corresponde ao cátodo.

A semelhança entre as bandas dos complexos (D), (E) e (F), com a banda do pADN livre (A) permitiu verificar a integridade do pADN após a sua descomplexação com SDS, sugerindo que a estrutura do pADN foi preservada durante o processo. Por sua vez, a amostra contendo apenas pADN livre (A) permitiu observar a migração do P53 sem a interferência dos detergentes. As amostras, pADN livre e SDS (B) e pADN livre e Triton X-100 (G) permitiram analisar o impacto específico dos detergentes sobre o material genético. A amostra contendo apenas SDS (C) permitiu verificar que o SDS cria um padrão de migração no gel, não interferindo, no entanto, com a migração do material genético.

### 3.4. Captação celular e localização intracelular dos complexos desenvolvidos

O objetivo primordial da terapia gênica é a entrega eficiente de genes terapêuticos às células alvo. Para garantir a eficácia desta terapia, é fundamental que o gene entregue seja corretamente expresso, o que requer que o ADN atinja o núcleo da célula, onde ocorre a transcrição do ADN em RNA mensageiro, e que posteriormente seja traduzido numa proteína funcional. Após o estudo das propriedades dos complexos, a eficácia da transfeção e co-localização celular em células de glioblastoma (U-87), foi estudada por Microscopia de Fluorescência. A experiência foi realizada em células vivas, após 4 h de transfeção.

Os núcleos foram corados de azul com DAPI e o pADN foi marcado a verde por FITC. As imagens microscópicas recolhidas, são apresentadas na Figura 3.



**Figura 3. Capacidade de internalização dos complexos TMZ/Tf-WRAP5/pADN, TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA e TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA 20 min e co-localização intracelular investigada por microscopia de fluorescência após 4 h de transfeção. O núcleo está marcado a azul com DAPI e o pADN está marcado a verde com FITC. Imagens representativas de células U-87: (A) células não transfetadas; Células U-87 após transfeção mediada por sistemas (B) TMZ/Tf-WRAP5/pADN; (C) TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA e (D) TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA 20 min. Barra de escala = 20 µm.**

As imagens recolhidas indicam que as células não transfetadas, utilizadas como controlo do ensaio, não mostraram qualquer sinal de fluorescência de cor verde (Figura 3A). Este resultado seria espectável, uma vez que as mesmas se encontram desprovidas de pADN marcado com a sonda FITC. Além do exposto, foi também possível verificar com o controlo realizado, que em todas as condições, o núcleo foi marcado eficientemente de azul com a DAPI, evidenciado pela Figura 2A, 2B, 2C e 2D.

Por sua vez, a (Figura 1D), correspondente aos complexos TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA 20 min, sugere que os complexos foram internalizados nas células e que houve co-localização com o núcleo (Figura 3 D). Este facto pode contribuir para o sucesso da expressão do gene/proteína p53.

Em contrapartida, as Figuras 1B e 1C, correspondendo respetivamente aos complexos TMZ/Tf-WRAP5/pADN e TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA, não apresentaram coloração fluorescente de cor verde significativa, não permitindo confirmar a internalização dos complexos nas células U-87. Deste modo, este estudo de microscopia de fluorescência revelou que o complexo WRAP5/pADN/BSA 20 min foi internalizado em células U-87, transpôs barreiras extracelulares e intracelulares e, portanto, o pADN foi capaz de atingir o núcleo. Uma vez que este organelo celular é alcançado, espera-se que ocorra a transcrição do gene Tp53 e a subsequente expressão da proteína p53. No entanto, a potencial internalização observada necessita de ser confirmada e complementada com recurso a outras técnicas e ensaios. Ensaios possíveis e pertinentes de serem realizados poderiam passar pela avaliação da eficiência de transfeção celular por avaliação da expressão do gene Tp53 por PCR em real-time, quantificação da proteína P53 usando um kit ELISA, e do potencial efeito terapêutico induzido pelos complexos desenvolvidos, por um ensaio colorimétrico com 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazólio brometo (MTT) em células U-87, para análise do potencial efeito de inibição do crescimento celular.

#### **4. Conclusão e Perspetivas Futuras**

O GB é considerado o tipo mais prevalente e agressivo entre os tumores cerebrais primários, o que resulta numa baixa sobrevida para os pacientes afetados. Apesar de esforços significativos na terapia contra o glioblastoma, a terapia atual não interrompe a progressão da doença, tendo aberto portas à tentativa de tratamento com outras terapias. Assim, a terapia génica surgiu como uma ferramenta potencial para melhorar a expectativa de vida de pacientes com cancro, com o intuito de tratar a doença na sua origem. Para que

a terapia génica seja viável em ambiente clínico, é necessário o desenvolvimento de um sistema de administração adequado. Entre a ampla variedade de vetores de entrega, os péptidos de penetração celular conquistaram um papel de destaque devido às suas características. A vantagem destes sistemas de entrega passa também pela capacidade de administração de terapias combinadas, permitindo a co-entrega de fármaco/gene direcionado às células de glioblastoma.

Neste contexto, os complexos TMZ/Tf-WRAP5/pADN foram formulados e revestidos com BSA por dois métodos distintos, dando origem aos complexos TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA e TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA 20 min, com o intuito de estudar as suas propriedades físico-químicas e capacidade de transfeção celular.

Os resultados obtidos revelaram que os complexos apresentaram elevada eficiência de complexação do pADN, sem comprometimento estrutural da molécula de pADN durante este processo e características promissoras para captação e internalização celular, nomeadamente, valores de carga de superfície positiva, tamanhos nanométricos em torno dos 200 nm e valores de PDI em torno de 0,4. No entanto apesar destas características favoráveis, no estudo de microscopia de fluorescência realizado, apenas foi possível observar co-localização do pADN com o núcleo com o complexo TMZ/Tf-WRAP5/pADN/BSA 20 min. No entanto, a potencial internalização observada necessita de ser confirmada e complementada com recurso a outras técnicas e ensaios.

No futuro, seria importante também analisar a capacidade dos complexos desenvolvidos na internalização da mucosa nasal, diretamente até ao cérebro. Para tal poderiam ser realizados estudos de distribuição e biodisponibilidade *in vivo*, em roedores.

## 5. Referências Bibliográficas

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011 Mar;144(5):646–74.
2. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature*. 2009 Apr;458(7239):719–24.
3. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 2000 Jan;100(1):57–70.
4. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med*. 2004 Aug 30;10(8):789–99.
5. Teo PY, Cheng W, Hedrick JL, Yang YY. Co-delivery of drugs and plasmid DNA for cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016 Mar;98:41–63.
6. Hernández Borrero LJ, El-Deiry WS. Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2021 Aug;1876(1):188556.
7. Aylon Y, Oren M. New plays in the p53 theater. *Curr Opin Genet Dev*. 2011 Feb;21(1):86–92.
8. Park J, Zhuang J, Li J, Hwang PM. p53 as guardian of the mitochondrial genome. *FEBS Lett*. 2016 Apr 3;590(7):924–34.
9. Harris CC. Structure and Function of the p53 Tumor Suppressor Gene: Clues for Rational Cancer Therapeutic Strategies. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1996 Oct 16;88(20):1442–55.
10. Hernández Borrero LJ, El-Deiry WS. Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2021 Aug;1876(1):188556.
11. Chen X, Zhang T, Su W, Dou Z, Zhao D, Jin X, et al. Mutant p53 in cancer: from molecular mechanism to therapeutic modulation. *Cell Death Dis*. 2022 Nov 18;13(11):974.
12. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro Oncol*. 2017 Nov 6;19(suppl\_5):v1–88.

13. Rong L, Li N, Zhang Z. Emerging therapies for glioblastoma: current state and future directions. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2022 Dec 15;41(1):142.
14. Ou A, Yung WKA, Majd N. Molecular Mechanisms of Treatment Resistance in Glioblastoma. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 31;22(1):351.
15. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. *MGMT* Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005 Mar 10;352(10):997–1003.
16. Paw I, Carpenter RC, Watabe K, Debinski W, Lo HW. Mechanisms regulating glioma invasion. *Cancer Lett*. 2015 Jun;362(1):1–7.
17. Beatriz M, Alves B. TERAPIAS AVANÇADAS PARA O GLIOBLASTOMA Dissertação no âmbito do mestrado em Biotecnologia Farmacêutica orientada pela Professora Doutora Carla Vitorino e pela Doutora Fátima Ventura apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. 2022.
18. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005 Mar 10;352(10):987–96.
19. Maguire CA, Ramirez SH, Merkel SF, Sena-Esteves M, Breakefield XO. Gene Therapy for the Nervous System: Challenges and New Strategies. *Neurotherapeutics*. 2014 Oct;11(4):817–39.
20. Niewöhner Jörg, Tannert Christof, editors. *Gene Therapy: Prospective Technology assessment in its societal context*. 2006. 1–252 p.
21. Ginn SL, Amaya AK, Alexander IE, Edelstein M, Abedi MR. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. *J Gene Med*. 2018 May 19;20(5).
22. Kim J, Wilson DR, Zamboni CG, Green JJ. Targeted polymeric nanoparticles for cancer gene therapy. *J Drug Target*. 2015 Sep 14;23(7–8):627–41.
23. Cottard V, Mulleman D, Bouille P, Mezzina M, Boissier MC, Bessis N. Adeno-associated virus-mediated delivery of IL-4 prevents collagen-induced arthritis. *Gene Ther*. 2000 Nov 1;7(22):1930–9.
24. Lee HY, Mohammed KA, Nasreen N. Nanoparticle-based targeted gene therapy for lung cancer. *Am J Cancer Res*. 2016;6(5):1118–34.

25. Costanzi-Strauss E, Strauss BE. Perspectivas da terapia gênica. *Rev Med (Rio J)*. 2015 Dec 22;94(4):211.
26. Caffery B, Lee JS, Alexander-Bryant AA. Vectors for Glioblastoma Gene Therapy: Viral & Non-Viral Delivery Strategies. *Nanomaterials (Basel)*. 2019 Jan 16;9(1).
27. Goverdhana S, Puntel M, Xiong W, Zirger JM, Barcia C, Curtin JF, et al. Regulatable gene expression systems for gene therapy applications: progress and future challenges. *Molecular Therapy*. 2005 Aug;12(2):189–211.
28. Hardee C, Arévalo-Soliz L, Hornstein B, Zechiedrich L. Advances in Non-Viral DNA Vectors for Gene Therapy. *Genes (Basel)*. 2017 Feb 10;8(2):65.
29. Roma-Rodrigues C, Rivas-García L, Baptista P V., Fernandes AR. Gene Therapy in Cancer Treatment: Why Go Nano? *Pharmaceutics*. 2020 Mar 5;12(3):233.
30. Kim J, Wilson DR, Zamboni CG, Green JJ. Targeted polymeric nanoparticles for cancer gene therapy. *J Drug Target*. 2015 Sep 14;23(7–8):627–41.
31. Trapani I, Puppo A, Auricchio A. Vector platforms for gene therapy of inherited retinopathies. *Prog Retin Eye Res*. 2014 Nov;43:108–28.
32. Trapani I, Puppo A, Auricchio A. Vector platforms for gene therapy of inherited retinopathies. *Prog Retin Eye Res*. 2014 Nov;43:108–28.
33. Milletti F. Cell-penetrating peptides: classes, origin, and current landscape. *Drug Discov Today*. 2012 Aug;17(15–16):850–60.
34. Konate K, Dussot M, Aldrian G, Vaissière A, Viguier V, Neira IF, et al. Peptide-Based Nanoparticles to Rapidly and Efficiently “Wrap ’n Roll” siRNA into Cells. *Bioconjug Chem*. 2019 Mar 20;30(3):592–603.
35. Neves AR, Albuquerque T, Faria R, Gonçalves AM, Santos C, Vivès E, et al. Development of WRAP5 Peptide Complexes for Targeted Drug/Gene Co-Delivery toward Glioblastoma Therapy. *Pharmaceutics*. 2022 Oct 18;14(10):2213.
36. Konate K, Dussot M, Aldrian G, Vaissière A, Viguier V, Neira IF, et al. Peptide-Based Nanoparticles to Rapidly and Efficiently “Wrap ’n Roll” siRNA into Cells. *Bioconjug Chem*. 2019 Mar 20;30(3):592–603.
37. Deshayes S, Konate K, Dussot M, Chavey B, Vaissière A, Van TNN, et al. Deciphering the internalization mechanism of WRAP:siRNA nanoparticles. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2020 Jun;1862(6):183252.

38. Pengnam S, Plianwong S, Patrojanasophon P, Radchatawedchakoon W, Yingyongnarongkul Bek, Opanasopit P, et al. Synergistic Effect of Doxorubicin and siRNA-Mediated Silencing of Mcl-1 Using Cationic Niosomes against 3D MCF-7 Spheroids. *Pharmaceutics*. 2021 Apr 14;13(4):550.
39. Lin J, Wang X, Ni D, Chen Y, Chen C, Liu Y. Combinational Gene Therapy toward Cancer with Nanoplatfrom: Strategies and Principles. *ACS Materials Au*. 2023 Nov 8;3(6):584–99.
40. Zhang J, Stevens MFG, Bradshaw TD. Temozolomide: Mechanisms of Action, Repair and Resistance. Vol. 5, *Current Molecular Pharmacology*. 2012.
41. Perumal V, Ravula AR, Agas A, Kannan M, Liu X, I SS, et al. Transferrin-Grafted Albumin Nanoparticles for the Targeted Delivery of Apocynin and Neuroprotection in an In Vitro Model of the BBB. *Micro*. 2023 Jan 23;3(1):84–106.
42. Ramalho MJ, Loureiro JA, Coelho MAN, Pereira MC. Transferrin Receptor-Targeted Nanocarriers: Overcoming Barriers to Treat Glioblastoma. *Pharmaceutics*. 2022 Jan 25;14(2):279.
43. Brown RAM, Richardson KL, Kabir TD, Trinder D, Ganss R, Leedman PJ. Altered Iron Metabolism and Impact in Cancer Biology, Metastasis, and Immunology. *Front Oncol*. 2020 Apr 9;10.
44. Koneru T, McCord E, Pawar S, Tatiparti K, Sau S, Iyer AK. Transferrin: Biology and Use in Receptor-Targeted Nanotherapy of Gliomas. *ACS Omega*. 2021 Apr 6;6(13):8727–33.
45. Ramalho MJ, Loureiro JA, Coelho MAN, Pereira MC. Transferrin Receptor-Targeted Nanocarriers: Overcoming Barriers to Treat Glioblastoma. *Pharmaceutics*. 2022 Jan 25;14(2):279.
46. Zhu M, Sheng Z, Jia Y, Hu D, Liu X, Xia X, et al. Indocyanine Green-holo-Transferrin Nanoassemblies for Tumor-Targeted Dual-Modal Imaging and Photothermal Therapy of Glioma. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2017 Nov 15;9(45):39249–58.
47. Ag Seleci D, Maurer V, Barlas FB, Porsiel JC, Temel B, Ceylan E, et al. Transferrin-Decorated Niosomes with Integrated InP/ZnS Quantum Dots and Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Dual Targeting and Imaging of Glioma. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 27;22(9):4556.
48. Porru M, Zappavigna S, Salzano G, Luce A, Stoppacciaro A, Balestrieri ML, et al. Medical treatment of orthotopic glioblastoma with transferrin-conjugated

- nanoparticles encapsulating zoledronic acid. *Oncotarget*. 2014 Nov 15;5(21):10446–59.
49. Cabezón I, Manich G, Martín-Venegas R, Camins A, Pelegrí C, Vilaplana J. Trafficking of Gold Nanoparticles Coated with the 8D3 Anti-Transferrin Receptor Antibody at the Mouse Blood–Brain Barrier. *Mol Pharm*. 2015 Nov 2;12(11):4137–45.
  50. Hoogenboezem EN, Duvall CL. Harnessing albumin as a carrier for cancer therapies. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018 May;130:73–89.
  51. Sedov I, Nikiforova A, Khaibrakhmanova D. Binding Constants of Clinical Drugs and Other Organic Ligands with Human and Mammalian Serum Albumins. *Biophysica*. 2021 Sep 8;1(3):344–58.
  52. Sleep D. Albumin and its application in drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2015 May 4;12(5):793–812.
  53. Karimi M, Bahrami S, Ravari SB, Zangabad PS, Mirshekari H, Bozorgomid M, et al. Albumin nanostructures as advanced drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv*. 2016 Nov 1;13(11):1609–23.
  54. Qu N, Song K, Ji Y, Liu M, Chen L, Lee R, et al. Albumin Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems. *Int J Nanomedicine*. 2024 Jul;Volume 19:6945–80.
  55. Qu N, Song K, Ji Y, Liu M, Chen L, Lee R, et al. Albumin Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems. *Int J Nanomedicine*. 2024 Jul;Volume 19:6945–80.
  56. Pires PC, Santos AO. Nanosystems in nose-to-brain drug delivery: A review of non-clinical brain targeting studies. *Journal of Controlled Release*. 2018 Jan;270:89–100.
  57. Falcone JA, Salameh TS, Yi X, Cordy BJ, Mortell WG, Kabanov A V., et al. Intranasal Administration as a Route for Drug Delivery to the Brain: Evidence for a Unique Pathway for Albumin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2014 Oct;351(1):54–60.
  58. Laube M, Thome UH. Albumin Stimulates Epithelial Na<sup>+</sup> Transport and Barrier Integrity by Activating the PI3K/AKT/SGK1 Pathway. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 8;23(15):8823.
  59. Katona G, Balogh GT, Dargó G, Gáspár R, Márki Á, Ducza E, et al. Development of Meloxicam-Human Serum Albumin Nanoparticles for Nose-to-Brain Delivery via Application of a Quality by Design Approach. *Pharmaceutics*. 2020 Jan 25;12(2):97.

60. Dufes C, Olivier JC, Gaillard F, Gaillard A, Couet W, Muller JM. Brain delivery of vasoactive intestinal peptide (VIP) following nasal administration to rats. *Int J Pharm.* 2003 Apr;255(1–2):87–97.
61. Neves AR, Albuquerque T, Faria R, Gonçalves AM, Santos C, Vivès E, et al. Development of WRAP5 Peptide Complexes for Targeted Drug/Gene Co-Delivery toward Glioblastoma Therapy. *Pharmaceutics.* 2022 Oct 18;14(10):2213.
62. TECH TIP #6 [Internet]. 2013. Available from: [www.thermoscientific.com/pierce](http://www.thermoscientific.com/pierce).
63. Sousa Â, Almeida AM, Faria R, Konate K, Boisguerin P, Queiroz JA, et al. Optimization of peptide-plasmid DNA vectors formulation for gene delivery in cancer therapy exploring design of experiments. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2019 Nov;183:110417.
64. Falcone JA, Salameh TS, Yi X, Cordy BJ, Mortell WG, Kabanov A V, et al. Intranasal administration as a route for drug delivery to the brain: evidence for a unique pathway for albumin. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014 Oct;351(1):54–60.
65. Qu N, Song K, Ji Y, Liu M, Chen L, Lee RJ, et al. Albumin Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems. Vol. 19, *International journal of nanomedicine.* 2024. p. 6945–80.
66. Yang C. Measuring Zeta Potential, Methods. In: Dongqing Li, editor. *Encyclopedia of Microfluidics and Nanofluidics.* 1st ed. Boston: Springer; 2008.
67. Wiig H, Kolmannskog O, Tenstad O, Bert JL. Effect of charge on interstitial distribution of albumin in rat dermis *in vitro.* *J Physiol.* 2003 Jul;550(2):505–14.
68. Sabourian P, Yazdani G, Ashraf SS, Frounchi M, Mashayekhan S, Kiani S, et al. Effect of physico-chemical properties of nanoparticles on their intracellular uptake. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI AG; 2020. p. 1–20.
69. Hoshyar N, Gray S, Han H, Bao G. The Effect of Nanoparticle Size on *In Vivo* Pharmacokinetics and Cellular Interaction. *Nanomedicine.* 2016 Mar 22;11(6):673–92.
70. Pezzoli D, Giupponi E, Mantovani D, Candiani G. Size matters for in vitro gene delivery: investigating the relationships among complexation protocol, transfection medium, size and sedimentation. *Sci Rep.* 2017 Mar 8;7(1):44134.
71. Li F, Sun J, Zhu H, Wen X, Lin C, Shi D. Preparation and characterization novel polymer-coated magnetic nanoparticles as carriers for doxorubicin. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2011 Nov;88(1):58–62.

72. Danaei M, Dehghankhold M, Ataei S, Hasanzadeh Davarani F, Javanmard R, Dokhani A, et al. Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems. *Pharmaceutics*. 2018 May 18;10(2):57.
73. Dunlap D. Nanoscopic structure of DNA condensed for gene delivery. *Nucleic Acids Res*. 1997 Aug 1;25(15):3095–101.
74. Glover DJ, Lipps HJ, Jans DA. Towards safe, non-viral therapeutic gene expression in humans. *Nat Rev Genet*. 2005 Apr 1;6(4):299–310.
75. Bhairi, S. M., & Mohan, C. *Detergents: A guide to the properties and uses of detergents in biological systems*. Calbiochem, EMD Biosciences, San Diego, CA. Disponível em: [https://www.med.unc.edu/pharm/sondeklab/wp-content/uploads/sites/868/2018/10/detergents\\_calbiochem.pdf](https://www.med.unc.edu/pharm/sondeklab/wp-content/uploads/sites/868/2018/10/detergents_calbiochem.pdf)

# Capítulo 2 - Estágio em Farmácia comunitária

## 1. Introdução

Em Portugal, existem farmacêuticos desde 1449, época em que estes profissionais eram conhecidos como boticários. As suas funções centravam-se na preparação oficial de medicamentos ou substâncias medicamentosas. Por esta razão, até há relativamente pouco tempo, as farmácias eram denominadas Farmácias de Oficina. Progressivamente, a atividade do farmacêutico começou a centrar-se cada vez mais no cidadão, vindo a desenvolver-se serviços de apoio essencialmente à comunidade servida pela farmácia, passando assim a usar-se mais frequentemente a designação de Farmácia Comunitária (1).

Atualmente, as farmácias comunitárias oferecem uma vasta gama de serviços de saúde com elevado nível técnico e científico. Estes estabelecimentos são essenciais para a promoção da saúde e bem-estar da população, especialmente em áreas onde são frequentemente a única estrutura de saúde disponível. Por conseguinte o farmacêutico tornou-se o profissional de saúde mais perto da população, ocupando uma posição privilegiada para contribuir em áreas como a gestão da terapêutica, a administração de medicamentos, a monitorização de parâmetros de saúde, a identificação de indivíduos em risco, a deteção precoce de doenças e a promoção de estilos de vida mais saudáveis (1).

Este relatório descreve as principais atividades desenvolvidas durante o período do meu estágio curricular em Farmácia Comunitária, na Farmácia Pedroso, localizada na Covilhã, entre 5 de fevereiro e 25 de Abril de 2024, sob orientação e supervisão do Dr. João Vale, farmacêutico adjunto substituto.

## 2. Organização da Farmácia Pedroso

### 2.1. Localização, Caracterização Local e Horário de Funcionamento

Situada na Rua Comendador Campos Melo, 11-13, 6200-066, no coração do centro histórico da cidade da Covilhã, a Farmácia Pedroso, pertencente ao grupo Holon, está estrategicamente posicionada numa área que facilita significativamente o acesso dos utentes aos serviços populacionais. A farmácia funciona todos os dias da semana, das 8 h às 20 h, proporcionando uma ampla disponibilidade de serviços. Adicionalmente, os turnos de serviço permanente, fora deste intervalo, são assegurados de forma rotativa pelas restantes farmácias da Covilhã. No entanto, por questões de maior comodidade para os

utentes e pela proximidade com o hospital, o turno da Farmácia Pedroso, no dia da semana correspondente, é assegurado pela “Farmácia Covilhã”, pertencente ao mesmo grupo de farmácias.

## **2.2. Organização e divisão física da Farmácia Pedroso**

### **2.2.1. Espaço Exterior**

Integrada numa fachada mantida em ótimas condições de conservação, a farmácia destaca-se de maneira evidente para os utentes, por meio de uma placa identificadora, que exhibe o nome da farmácia, "Farmácia Pedroso", e que indica a sua associação com o “Grupo Holon”.

Na área externa da farmácia, é também visível o emblema "cruz verde", iluminado de forma a garantir a máxima visibilidade aos utentes, o nome da diretora técnica e uma escala detalhada dos turnos das farmácias municipais em serviço. Adicionalmente, nas duas montras envidraçadas são disponibilizados detalhes sobre os variados serviços oferecidos pela farmácia, incluindo consultas farmacêuticas, que englobam orientações ao viajante e apoio à cessação tabágica, preparação individualizada da medicação, administração de vacinas e injetáveis, serviços nutricionais, atendimento ao pé diabético e dermofarmácia. Para além disso, é possível também verificar, que neste espaço, se realiza a análise de parâmetros bioquímicos fisiológicos e antropométricos, agrupados sob o serviço de check saúde, compreendendo a medição do peso, pressão arterial, glicose, colesterol total, colesterol HDL e triglicéridos.

A entrada ao espaço interior da farmácia é garantida a todos os potenciais utentes, abrangendo crianças, idosos e cidadãos portadores de deficiência, por meio de uma porta de vidro automática.

### **2.2.2. Espaço Interior**

O interior da Farmácia Pedroso encontra-se subdividido em três níveis, designados aqui como pisos -1, 0 e 1, para facilitar a compreensão. Em conformidade com a Deliberação nº 1502/2014, de 30 de julho (2), a farmácia apresenta duas zonas distintas: uma reservada exclusivamente ao acesso dos colaboradores e outra destinada aos utentes, compreendendo as áreas de atendimento ao público e de exposição de produtos.

No piso 1, encontra-se uma área de escritório destinada à gestão e receção de encomendas, assim como a tarefas relacionadas com administração, contabilidade, faturação e gestão da farmácia. Este espaço está equipado com uma secretária com computador, um leitor ótico de código de barras e impressoras de etiquetas de preços de linear e de produtos. Este nível abriga também uma zona de cacifos, uma copa equipada com frigorífico e micro-ondas, instalações sanitárias para os profissionais da farmácia, além de ser o local de instalação do sistema de videovigilância.

Descendo para o piso 0, encontra-se a zona de atendimento ao público e exposição de produtos. Este espaço conta com 4 balcões de atendimento, devidamente espaçados por questões de confidencialidade e privacidade, sendo um deles adaptado para atendimento sentado, proporcionando um aconselhamento mais atento ou necessário devido à condição de saúde do utente. Cada balcão está equipado com suportes informáticos, como computador, leitor ótico de código de barras, impressora de etiquetas de posologia e impressora de talões. Os balcões possuem ainda vitrinas para a apresentação de produtos de venda livre, que são atualizadas de acordo com as campanhas promocionais em vigor. Neste espaço, encontra-se ainda um expositor com as campanhas em vigor do presente mês e duas gôndolas estrategicamente posicionadas com produtos sazonais e promocionais, incentivando à sua aquisição pelos utentes. Os restantes produtos de venda livre são predominantemente organizados em lineares, distribuídos por categorias como dermocosmética, cuidados capilares, sexualidade e higiene íntima, higiene oral, ortopedia, medicação familiar, geriatria, primeiros socorros, cuidados de pés e pernas e puericultura. Os lineares de medicação familiar encontram-se atrás dos balcões, restringindo propositadamente o acesso direto dos utentes aos medicamentos, de forma a estarem sujeitos a um maior aconselhamento por parte dos profissionais de saúde, aquando da sua dispensa. Por fim, no espaço de atendimento, localizam-se gavetas de arrumação para uma variedade de produtos, posicionadas tanto por detrás dos balcões, quanto sob as secções de exposição. Este piso alberga ainda instalações sanitárias para os utentes, bem como gabinetes destinados ao atendimento personalizado, especialmente reservados para serviços como consultas farmacêuticas, podologia, cuidados relacionados ao pé diabético, nutrição, e de outros parâmetros fisiológicos, tais como colesterol e triglicéridos, check-ups de saúde, bem como para a administração de medicamentos injetáveis e vacinação.

A vacinação tornou-se um serviço amplamente procurado na farmácia, especialmente com a inclusão da administração das vacinas contra a gripe e a COVID-19, o que tem gerado uma grande procura por parte dos utentes, que referem ser uma mais-valia pela comodidade e acessibilidade. Nestes gabinetes, o ambiente é mais reservado e discreto proporcionando ao farmacêutico uma abordagem mais confortável e privada para o utente.

Outro local neste mesmo piso, é o back-office/armazém, organizado da seguinte forma: uma secção denominada de “TOP”, onde estão organizados os medicamentos com maior rotatividade da farmácia e gavetas deslizantes para os restantes comprimidos/cápsulas, ordenadas por ordem alfabética de nome comercial, um móvel designado “Validades”, para medicamentos com prazos de validade prestes a expirar, com a finalidade de garantir que nenhum produto seja desperdiçado, um móvel para pomadas e cremes, um móvel para xaropes e soluções orais, um móvel para soluções cutâneas e de uso vaginal/retal e um móvel onde se encontram os dispositivos inalatórios, produtos relacionados à monitorização da glicemia e, ainda, pílulas contraceptivas. Para além disso, o armazém conta com três móveis destinados ao armazenamento de produtos excedentes das secções “TOP”, “gavetas deslizantes” e MNSRM expostos na zona de atendimento. Há ainda um móvel de “Reservas” subdividido em reservas pagas e não pagas, dedicado a produtos reservados que a farmácia não dispunha para dispensa imediata. Aqui cada item é cuidadosamente registado num documento com informações específicas como número da reserva, nome do utente e do produto reservado e quantidade solicitada, facilitando a identificação da reserva e subsequente dispensa. No mesmo ambiente, está disponível um frigorífico específico para a conservação de medicamentos que requerem temperaturas mais baixas de conservação, como insulinas e vacinas, organizado por ordem alfabética e com espaço, também ele, para reservas pagas e não pagas.

Por fim, no nível -1, há uma área específica para o laboratório, onde estão instalados os equipamentos automatizados necessários para o serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM). Esta secção é equipada com quatro computadores interligados aos dispositivos automatizados, garantindo a dispensa precisa dos medicamentos envolvidos no serviço. Um móvel adicional está disponível para a organização dos excedentes de forma eficiente. Outra estação separada é destinada ao fracionamento de comprimidos, equipada com tabuleiros de metal, bisturis, luvas e um dispositivo de desblisterização. Ademais, no mesmo nível, há reservado um espaço para arquivo de documentos farmacêuticos.

### **2.3. Recursos Humanos**

A Farmácia Pedroso, alinhada com os preceitos do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto (3), e em sintonia com os princípios do grupo Holon, apresenta uma equipa diversificada e multidisciplinar. Sob a liderança da Diretora Técnica, compõem o quadro cinco farmacêuticos, incluindo um farmacêutico adjunto substituto, uma técnica de farmácia e duas técnicas auxiliares de farmácia. Cada membro da equipa é responsável por um ou mais departamentos, de acordo com a organização dos diferentes departamentos

funcionais, sendo estes: Receituário e Informação, Intervenção Farmacêutica, Atendimento Holon, Qualidade, Projetos e Serviços, Marketing e Comunicação, Logística e Portfólio, Clientes Institucionais e Felicidade.

As responsabilidades do diretor técnico, conforme delineadas no artigo 21º do Decreto-Lei, abrangem desde a promoção do uso racional do medicamento até à dispensa, sob fundamentação adequada. Na eventual ausência do diretor técnico, essas funções são assumidas pelo farmacêutico adjunto substituto.

Os técnicos de farmácia e farmacêuticos desempenham papéis semelhantes no atendimento ao público, dispensando medicamentos e prestando aconselhamento ao utente. No entanto, os técnicos não podem assumir a direção técnica, nem realizar consultas farmacêuticas, em conformidade com as políticas do grupo Holon.

A farmácia oferece uma gama de serviços complementares por meio de uma nutricionista, uma enfermeira e uma farmacêutica especializada em dermofarmácia. Todos os profissionais da Farmácia Pedroso são devidamente identificados por meio de um cartão, promovendo o reconhecimento por parte dos utentes e garantindo um ambiente seguro e confiável para a prestação de serviços farmacêuticos.

Desde o início da minha experiência, pude observar a presença contínua de um espírito colaborativo e solidário no ambiente da Farmácia Pedroso. Este ambiente foi fundamental para o meu desenvolvimento, pois desde o primeiro dia de estágio, senti que a equipa me acolheu calorosamente e se demonstrou sempre disponível para me apoiar e esclarecer todas as minhas dúvidas. Esta atmosfera de cooperação foi uma peça chave na minha aprendizagem.

#### **2.4. Sistema Informático e de Videovigilância**

Na Farmácia Pedroso, todos os sistemas informáticos são equipados com o software Sifarma® MA e Sifarma® 2000, fornecido pela Glintt®, que é responsável por solucionar eventuais problemas de utilização. Este programa, essencial para a prática farmacêutica comunitária, oferece funcionalidades que facilitam a dispensa de medicamentos, fornecendo informações detalhadas sobre cada um dos produtos.

Durante os atendimentos, é possível criar uma ficha de utente no Sifarma®, com dados como o nome, o contacto e o número de identificação fiscal (NIF), mediante o consentimento do utente. Este recurso possibilita a revisão do histórico de vendas, sendo

particularmente útil para consultar a medicação previamente dispensada, especialmente quando os utentes têm dificuldade em recordar o nome dos medicamentos que necessitam. Além disso, o software auxilia nas tarefas administrativas da farmácia, como a gestão de stocks, a realização de encomendas, o controlo de prazos de validade e a consulta de vendas. Cada membro da equipa possui uma conta de utilizador no Sifarma®, associada a uma chave de acesso pessoal, permitindo o registo e identificação de todas as ações realizadas no programa.

Em relação ao sistema de vigilância por vídeo, existem câmaras distribuídas por toda a área da farmácia, proporcionando uma visualização completa do ambiente do estabelecimento. A câmara direcionada para a área de atendimento é especialmente relevante, uma vez que permite ao pessoal de back-office monitorizar a afluência de utentes e gerir, deste modo, melhor o atendimento ao público.

### **3. Informação e Documentação Científica**

Para oferecer um aconselhamento devidamente fundamentado e atualizado, tanto na dispensa de medicamentos quanto na prestação de outros serviços, é essencial que a farmácia disponha de fontes de literatura técnico-científica credíveis e atuais, acessíveis a todos os colaboradores para consulta sempre que necessário. Segundo o artigo 37º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto (3), é obrigatória a presença de uma Farmacopeia Portuguesa nas instalações da farmácia, seja em formato papel, suporte eletrónico ou online, desde que proveniente de um sítio da Internet reconhecido pelo INFARMED, I.P. Além dessas fontes bibliográficas, de acordo com 3ª edição das Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (4), é obrigatório a existência na farmácia do Prontuário Terapêutico e do Resumo das Características dos Medicamentos, que devem ser consultados durante a dispensa dos mesmos.

Além da documentação científica fundamental, a Farmácia Pedroso conta também com o Formulário Galénico Português, o Índice Nacional Terapêutico, o Simposium Terapêutico, o Mapa Terapêutico, o 1º volume do livro Tecnologia Farmacêutica (6ª edição) e várias obras específicas nas áreas da Microbiologia, Histologia, Fisiologia e Patofisiologia Humana, Química e Biologia Molecular.

Ademais, o acesso às Circulares Informativas fornecidas por entidades como o Centro de Informação do Medicamento (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos (OF), o Centro de Estudos e Avaliação em Saúde (CEFAR) da Associação Nacional de Farmácias (ANF), o

Centro de Documentação e Informação de Medicamentos (CEDIME) e o INFARMED, I.P., é fundamental para obter informações adicionais e esclarecer questões importantes.

Através do sistema operativo Sifarma®, é ainda possível ter acesso a informação relevantes sobre determinado medicamento, como as suas características, as indicações terapêuticas, a posologia, as contraindicações, os efeitos secundários, as interações medicamentosas, as precauções, as advertências e as condições de armazenamento.

Durante o meu estágio, apoiei-me principalmente nas informações fornecidas pelo Sifarma® MA no momento da dispensa, o que me permitiu esclarecer dúvidas e proporcionar um aconselhamento melhor e mais eficaz.

#### **4. Medicamentos e outros produtos de saúde**

A farmácia comunitária é um local de saúde dedicado à dispensa, atendimento e aconselhamento, oferecendo uma diversidade complexa de produtos à comunidade. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de contactar com esta gama de produtos, o que me permitiu alargar o meu conhecimento ao distinguir e caracterizar cada um deles.

De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto (5), um medicamento é definido como a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.

Uma das primeiras categorias que estudei foram os medicamentos genéricos. Um Medicamento genérico é aquele que possui a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência tenha sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados (6). Os medicamentos genéricos são essenciais, porque oferecem opções de tratamento eficazes e acessíveis, contribuindo para a sustentabilidade do sistema de saúde.

Outra área importante são os estupefacientes e os psicotrópicos. Os estupefacientes são substâncias tóxicas, naturais ou sintéticas, que atuam nos centros nervosos e cujo uso mais ou menos prolongado provoca perturbações graves da personalidade, uma deterioração física e psíquica progressiva com habituação e toxicomania (7). Os psicotrópicos, por outro lado, são substâncias que atuam sobre as funções e o

comportamento psíquicos, qualquer que seja o tipo de efeito exercido (depressor, estimulante ou desviante) (8). No entanto, sempre que usados sob o espectro de um uso medicinal e terapêutico, e no cumprimento estrito de recomendações clínicas, este tipo substâncias são medicamentos úteis e não drogas (9).

Apesar da Farmácia Pedroso não possuir laboratório, durante o meu estágio tive também contacto com a preparação de medicamentos manipulados, permitindo-me distinguir entre preparações magistrais e oficinais. Preparados Magistrais são medicamentos que são preparados segundo uma receita médica que especifica o utente a quem este se destina, enquanto os Preparados Oficinais, são medicamentos preparados segundo indicações compendiais, de uma Farmacopeia ou Formulário (10). Estas preparações personalizadas são essenciais para tratar necessidades individuais dos utentes, que não podem ser supridas por medicamentos industrializados.

Além dos medicamentos, a Farmácia Pedroso oferece uma vasta gama de outros produtos de saúde. Dispositivos médicos, como glucómetros, termómetros, tensiómetros, entre outros, são essenciais para a monitorização de diversas condições de saúde. Estes dispositivos permitem que os utentes acompanhem de perto os seus indicadores de saúde e ajustem os tratamentos conforme necessário

Destacam-se também os suplementos alimentares, géneros alimentícios que se destinam a complementar ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico (11). Estes não substituem um regime alimentar saudável, porém podem ser úteis para utentes com restrições alimentares ou necessidades nutricionais específicas.

A farmácia oferece ainda uma ampla gama de cosméticos e produtos de higiene pessoal, desde cremes e loções até champôs e géis íntimos.

Além disso, a Farmácia Pedroso disponibiliza produtos de uso veterinário, fornecendo medicamentos e cuidados de saúde para animais. Estes produtos são vitais para o tratamento e a manutenção da saúde de animais de estimação e de produção.

Assim, a experiência prática, aliada ao estudo teórico, permitiu-me desenvolver uma compreensão abrangente da função e importância de cada tipo de produto disponível na farmácia.

## **5. Aquisição e armazenamento de medicamentos e produtos de saúde**

Atualmente, a gestão eficaz de stocks e o aprovisionamento são componentes fundamentais para o bom funcionamento de qualquer estabelecimento, desempenhando um papel crucial na farmácia comunitária. Assim, é de extrema importância que a farmácia mantenha uma relação colaborativa com os fornecedores, que são responsáveis por assegurar o fornecimento contínuo de medicamentos, dispositivos médicos, suplementos alimentares e outros produtos de saúde às suas instalações, para atender às necessidades dos utentes. Assim, como já referido, existem responsáveis pelo setor da logística na farmácia que cuidam da gestão de encomendas e asseguram a garantia de conservação das mesmas.

### **5.1. Pedido de encomendas**

As encomendas são efetuadas com o propósito de garantir o abastecimento dos medicamentos, evitando assim a rutura de stock e a consequente falta desses produtos na farmácia. Estas encomendas são feitas também, quando um produto solicitado pelo utente não está disponível no momento do atendimento e, por vezes, para garantir descontos e promoções adicionais associadas a compras em maior quantidade.

No entanto, é imprescindível que todas as encomendas sejam efetuadas com ponderação e de acordo com as necessidades da farmácia no momento da compra, de modo a evitar um excesso de produtos e a consequente acumulação. Deste modo, deve-se ter sempre em conta a procura para garantir que a oferta esteja concordante com a mesma. Nesse sentido, o software Sifarma® MA é uma ferramenta valiosa, pois define previamente os limites máximo e mínimo de stock para cada produto, permitindo que seja gerada automaticamente uma encomenda para um produto, quando o seu stock atingir esse mínimo. Por outro lado, ao analisar o stock máximo, o software ajuda a evitar a acumulação de produtos com menor rotatividade, reduzindo a probabilidade de expirarem a validade e assim, o desperdício.

As encomendas são realizadas duas vezes ao dia, com prazos específicos de submissão até às 12h00 e até às 18h00 diariamente, para garantir que os fornecedores possam cumprir os prazos de entrega.

## **5.2. Fornecedores**

A seleção cuidadosa de fornecedores é crucial para a gestão eficiente dos custos da farmácia e para garantir a disponibilidade contínua de produtos. Para além do preço, é importante considerar a qualidade dos produtos, assim como os prazos de entrega, as políticas de devolução e o suporte pós-venda oferecido pelos fornecedores. Assim, após uma análise minuciosa, a farmácia selecionou os parceiros comerciais que melhor atendem às suas necessidades e padrões de excelência. No entanto, é importante destacar que a escolha dos fornecedores vai sofrendo alterações, conforme as mudanças na oferta do mercado.

Na Farmácia Pedroso, estão, então, estabelecidos dois fornecedores principais: a OCP Portugal, S.A. – Sede e Armazém e a Plural - Cooperativa Farmacêutica, Crl. Ambos realizam duas entregas diárias à farmácia, exceto aos fins de semana. A Plural não efetua entregas aos sábados à tarde e aos domingos, enquanto a OCP não realiza entregas aos domingos de manhã.

A existência de mais de um fornecedor é fundamental para assegurar um fluxo constante de produtos à farmácia, prevenindo potenciais falhas no stock e assegurando a disponibilidade contínua de medicamentos e outros itens essenciais, que possam não estar disponíveis num fornecedor específico.

Além destes fornecedores principais, a farmácia também pode recorrer a outros fornecedores conforme necessário, especialmente em situações de encomendas diretas, onde a farmácia efetua pedidos mensais aos laboratórios ou fabricantes, como a Caudalie ou a Pharmakern.

## **5.3. Receção de encomendas**

O meu estágio em farmácia comunitária começou pelo *back office*, particularmente na receção de encomendas. Essa abordagem inicial trouxe-me várias vantagens, permitindo-me familiarizar-me com uma ampla gama de produtos e estabelecer conexões entre as substâncias ativas e os respetivos nomes comerciais, aspetos menos abordados na componente teórica do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Esses conhecimentos mostraram-se extremamente úteis e relevantes tanto no acondicionamento dos medicamentos, quanto no atendimento e dispensa aos utentes.

Assim, no momento da receção das encomendas, é essencial proceder à sua verificação, seguindo uma série de etapas cuidadosas e organizadas.

Em primeiro lugar, é crucial confirmar se todas as encomendas estão acompanhadas da fatura ou guia de transporte correspondente. Posto isto, com a ajuda do sistema informático, na secção “Encomendas”, podemos verificar se a encomenda já foi previamente criada pelo sistema. Para isso, verificamos o número da encomenda, e o próprio sistema tem a mais-valia de os agrupar num único documento automaticamente.

No entanto, existem exceções a este procedimento, como produtos pedidos por telefone, ou produtos rateados (aqueles que estão esgotados, mas a farmácia pode adquirir devido ao seu elevado histórico de compras com o fornecedor), para os quais é necessário criar uma “Encomenda Manual” para a receção dos mesmos.

Em seguida, deve-se garantir que todos os produtos estão em boas condições, com as respetivas embalagens intactas. Após essa verificação, os produtos devem ser introduzidos no stock, lendo oticamente, sempre que possível, o código QR. Caso o código QR não exista, como é o caso dos MNSRM, deve-se inserir o código CNP. A introdução de um produto no sistema com o código QR é muito importante, dado que este código representa graficamente informações específicas, como o nome do medicamento, o número de lote, a data de validade, as informações do fabricante e outras informações relevantes que permitem identificar o produto. Esta identificação detalhada é essencial para garantir a rastreabilidade completa do produto, assegurando a sua autenticidade e prevenindo falsificações. Além disso, este código é também bastante útil para a segurança do próprio utente, pois permite agilizar a recolha de medicamentos em situações de problemas de segurança ou qualidade, facilitando a identificação rápida dos lotes afetados e garantindo um processo eficiente.

É igualmente importante verificar as validades dos produtos e garantir que as mesmas correspondem às informações lidas no sistema. Para produtos sem data de validade, a política da farmácia é inserir no sistema uma validade de 3 anos a partir da receção, de modo a garantir a segurança na sua dispensa. No final, deve-se confirmar se o número de embalagens e o valor final coincidem com o que consta na fatura, assim como se todos os produtos têm localização definida. É também importante confirmar os preços de medicamentos de venda livre. Ao contrário dos MSRM, regulados pela ERS (Entidade Reguladora da Saúde), cujos preços vêm “trancados” na fatura, os MNSRM têm preços mais livres, regidos principalmente pela concorrência do mercado e, no caso da Farmácia Pedroso, pelos preços das duas restantes farmácias do grupo na Covilhã. Assim, é sempre necessário confirmar o PVP (preço de venda ao público) destes medicamentos na sua introdução no sistema, de modo a evitar erros a esse nível.

Durante todo o processo, é dada prioridade à receção dos produtos que requerem refrigeração, para manter a sua integridade, e aos que foram reservados, garantindo assim uma dispensa mais rápida aos utentes.

Além disso, é ainda importante aplicar todos os descontos e bonificações compilados na fatura, como por exemplo, a título ilustrativo, os contentores da VALORMED®, que, por serem disponibilizados gratuitamente, são introduzidos em sistema como Bónus.

No final, é necessário validar e encerrar o documento. Após isto, etiquetas dos produtos expostos na área de atendimento poderão ser impressas, se necessário.

Concluída a introdução da encomenda, devemos colocar a data do dia e uma assinatura, facilitando o processo de conferência de faturas, realizado a cada semana no caso da Plural e mensalmente no caso da OCP. As faturas são então arquivadas em gavetas distintas, tendo em conta o fornecedor de que se trate, permitindo uma melhor logística.

#### **5.4. Gestão de Devoluções**

Na farmácia, a devolução de produtos é uma atividade recorrente, onde por diversos motivos, o produto não chega ao cliente e é devolvido ao fornecedor.

São várias as razões que levam a farmácia a proceder à devolução de um determinado produto. Destas, incluem-se o envio de produtos danificados durante o transporte, o envio de quantidades superiores às encomendadas, a aproximação do fim do prazo de validade ou a expiração do mesmo, a retirada de lotes de produtos por recomendação do INFARMED ou do titular do AIM, erros de encomenda ou envio, como produtos encomendados por engano ou enviados sem solicitação, produtos com preço faturado incorretamente ou cuja embalagem não se encontra completa. Para produtos devolvidos devido ao prazo de validade, a farmácia tem até três meses após a caducidade para solicitar a devolução. Caso o problema tenha ocorrido numa encomenda à farmácia, esta tem 3 dias úteis para proceder à reclamação e, se possível, solicitar a devolução.

Após a identificação de uma das situações mencionadas anteriormente, utilizando o software Sifarma®, é gerada uma nota de devolução ao fornecedor. Este processo é realizado selecionando a secção "Encomendas" e, em seguida, "Gestão de Devoluções", onde são preenchidas informações cruciais, como a identificação do produto a ser devolvido, o lote, a quantidade devolvida, o motivo da devolução, o preço do produto, a data e a identificação do fornecedor.

Após a confirmação e validação da devolução, a nota de devolução é impressa em triplicado. O original é entregue ao fornecedor, o duplicado fica para o distribuidor, encarregue do transporte dos produtos devolvidos e o triplicado é arquivado na farmácia. Tanto o original como o duplicado devem ser assinados e carimbados pelo farmacêutico responsável antes de serem entregues aos respetivos destinatários.

Posto isto, o fornecedor decide se aceitará ou rejeitará a devolução. Caso aceite, a farmácia receberá uma nota de crédito ou um produto substituto, que pode ser idêntico, com uma data de validade mais longa, ou um produto alternativo de igual valor, regularizando, deste modo, a devolução. Se o fornecedor recusar a devolução, o produto será devolvido à farmácia, e será necessário dar quebra desse produto no stock. Após esta etapa, o produto é descartado no contentor VALORMED para posterior reciclagem e incineração.

## **5.5. Condições de Armazenamento de Encomendas**

Uma vez concluída a receção das encomendas, procede-se ao armazenamento dos produtos recebidos. Este procedimento respeita as localizações pré-determinadas para cada produto, de modo a garantir que sejam guardados em locais que assegurem a sua viabilidade e conservação nas melhores condições possíveis.

Durante o armazenamento, é crucial aplicar a estratégia “FEFO” (“*first expire, first out*”), que implica que os produtos com prazos de validade mais próximos devem ser dispensados primeiro, em detrimento daqueles com prazos mais longos. Deste modo, aquando do armazenamento, este fator deve ser tido em conta, e os produtos com prazos mais curtos devem ser colocados à frente, para que sejam dispensados em primeiro lugar.

De acordo com o Manual de Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (1), é essencial que o armazenamento dos produtos garanta as condições ideais de conservação, incluindo o controlo da temperatura, humidade, ventilação e luminosidade. Para assegurar isso, é necessário que as farmácias tenham um sistema para medir e registar a temperatura e a humidade dos espaços de armazenamento.

Conforme estipulado pelos requisitos legais, a temperatura ambiente na farmácia deve manter-se entre os 15°C e os 25°C, enquanto a humidade deve permanecer abaixo de 55±5%. Contudo, é aceitável um valor de até 75% para a humidade. No caso dos frigoríficos, as temperaturas devem variar entre os 2°C e os 8°C.

Deste modo, na Farmácia Pedroso, o controlo destes parâmetros é realizado semanalmente, recorrendo ao software Rotronic HW3. O registo da temperatura é feito com o auxílio de três termohigrómetros, que se encontram na zona de atendimento, na zona de armazenamento e no frigorífico. Após recolher e registar todas as leituras dos diversos locais da farmácia, são gerados gráficos ilustrativos da variação da temperatura e pressão, que devem ser extraídos e transferidos para o Microsoft® Excel para análise subsequente. Se algum valor estiver fora dos intervalos recomendados, é necessário justificar o sucedido adequadamente, especialmente se a causa for conhecida. Após a análise dos dados recolhidos, os gráficos são impressos e arquivados num dossiê específico para este fim.

Essa prática possibilita que, em caso de uma inspeção realizada pelo INFARMED na farmácia, seja possível demonstrar que todos os parâmetros essenciais para a conservação dos produtos estão dentro dos limites estabelecidos.

## **5.6. Controlo de stocks e prazos de Validade**

A monitorização dos prazos de validade na farmácia desempenha um papel fundamental na garantia da qualidade e da segurança dos produtos oferecidos aos utentes. A importância desse processo reside na necessidade de assegurar que os medicamentos e outros produtos farmacêuticos estejam em ótimas condições para uso, evitando assim riscos à saúde. Além disso, a monitorização dos prazos de validade contribui para a gestão eficiente do stock, permitindo uma rotação adequada dos produtos e evitando o desperdício de recursos.

Assim, tendo em conta a relevância e o rigor da verificação das validades dos produtos, mensalmente é gerada, através do software Sifarma®, uma lista de produtos cuja validade terminará nos próximos 6 meses. Esta lista tem como objetivo um controlo rigoroso sobre os prazos de validade dos produtos na farmácia, permitindo que cada validade seja confirmada diretamente na embalagem dos respetivos produtos. Posto isto, os produtos, que realmente tenham validade reduzida, são colocados por ordem de validade e alfabética, no móvel designado “Validades”. Assim, a localização destes produtos deve ser alterada para este móvel, de modo a alertar o profissional sobre a mudança e garantir que estes itens recebem prioridade no ato da dispensa. Caso seja identificada alguma discrepância na validade de algum produto, esta deve ser corrigida e atualizada, facilitando a logística futura.

Caso seja identificado que algum produto não será escoado antes do prazo de validade expirar, é gerada uma nota de devolução ao fornecedor correspondente.

Por fim, é ainda importante ressaltar que, no momento da dispensa, principalmente nestes produtos, deve-se ter em atenção a duração do tratamento, de forma a garantir que a validade do produto cubra todo o período necessário com segurança.

## **5.7. Marcação de preços**

No presente ano de 2024, o artigo 8º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto (3), alterado pelo artigo 2º do Decreto-Lei n.º 128/2023 de 26 de dezembro (12), introduziu mudanças significativas na forma de marcação dos preços dos MSRM. Segundo este decreto, o preço dos medicamentos já não precisa de constar obrigatoriamente nas embalagens. Esta alteração teve como principal objetivo reduzir os custos e constrangimentos associados à atualização dos preços dos medicamentos em stock, quando há alteração do seu PVP. Neste contexto, a alternativa que a farmácia encontrou, para fazer face a esta alteração, foi colocar uma etiqueta autocolante branca por cima do preço dos medicamentos, tornando-o não visível e garantindo que a prática esteja de acordo com os parâmetros legais. Para além do mencionado, o diploma prevê ainda a obrigatoriedade de constar, na fatura ou recibo emitidos, o preço de venda ao público dos medicamentos, a percentagem de comparticipação por parte do Estado e o valor efetivamente pago pelo utente. Esta medida visa garantir que o utente não seja prejudicado de nenhuma forma e assegurar total transparência na transação, sendo que o farmacêutico tem o dever de informar o utente sobre esses valores no momento da dispensa do medicamento.

Por outro lado, os preços dos MSRM, assim como os MNSRM continuam a ser regulados por Decreto-Lei. Contudo, os MNSRM não comparticipados e de venda livre têm os seus preços definidos no momento da receção da encomenda, tendo em consideração o preço de venda à farmácia (PVF), o imposto sobre o valor acrescentado (IVA) aplicável e a margem de comercialização estabelecida pela farmácia.

## **6. Interação Farmacêutico-Utente**

A farmácia comunitária desempenha um papel essencial como ponto de acesso primário aos cuidados de saúde, onde a interação entre o farmacêutico e o utente vai além da simples dispensa de medicamentos. Segundo as Boas Práticas Farmacêuticas para a

Farmácia Comunitária da Ordem dos Farmacêuticos (1), o farmacêutico assume um papel ativo na promoção da saúde, através de um diálogo que não fornece apenas informação sobre medicamentos, mas também orienta o utente na adoção de hábitos saudáveis e na prevenção de doenças.

Esta abordagem personalizada é crucial, pois permite ao farmacêutico adaptar as informações de saúde de acordo com os diferentes contextos culturais e com as condições individuais de saúde dos utentes. Ao estabelecer uma relação de confiança e empatia, o farmacêutico não só educa, mas também capacita o utente a tomar decisões informadas sobre o seu tratamento e cuidados de saúde, alinhados com as suas necessidades específicas.

Além da educação para a saúde, os farmacêuticos são incentivados a dinamizar programas específicos de promoção da saúde e prevenção de doenças, em colaboração com outros profissionais de saúde e entidades públicas, junto dos cidadãos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) enfatiza a importância do uso racional de medicamentos e da participação ativa dos utentes na gestão da sua própria saúde (13). Assim, esses programas visam capacitar os utentes a identificar e gerir fatores de risco, promovendo a saúde a longo prazo e minimizando complicações associadas a doenças crónicas.

Deste modo, a comunicação é, de facto, um dos aspetos mais importantes na interação entre o farmacêutico e o utente. A transmissão de conhecimentos é essencial para garantir o uso adequado dos medicamentos. No entanto, a informação deve ser cuidadosamente selecionada para evitar sobrecarregar ou assustar o utente, como pode ocorrer com a longa lista de possíveis reações adversas nos Resumos das Características do Medicamento (RCMs). Desta forma, a informação deve ser transmitida aos utentes de forma clara e concisa, concentrando-se nos aspetos mais relevantes e permitindo que todas as dúvidas sejam esclarecidas. Se necessário, o farmacêutico pode complementar a comunicação verbal fornecendo informações por escrito. As etiquetas de posologia são uma ferramenta prática e útil nesse contexto, pois oferecem orientações claras e personalizadas para cada medicamento, como “Tomar com alimentos”, “Tomar sempre à mesma hora”, ou ainda, condições de conservação, como “Guardar no frigorífico.”

Idealmente, cada utente deveria ter a sua "Farmácia de Família", permitindo um relacionamento contínuo e garantindo que os farmacêuticos tenham um conhecimento detalhado do histórico do utente. Nesse ambiente, os utentes conheceriam toda a equipa e desenvolveriam afinidade e confiança, sentindo-se seguros ao discutir as suas preocupações.

## **6.1. Preparação Individualizada da medicação (PIM)**

Na Farmácia Pedroso, o serviço de preparação individualizada da medicação destaca-se como uma solução inovadora para otimizar a gestão terapêutica dos utentes. Este serviço é particularmente útil para idosos, pessoas com doenças crónicas, polimedicados ou aqueles que têm dificuldades em gerir os seus medicamentos. A preparação personalizada consiste em reembalar os medicamentos em doses específicas, organizadas por horários e dias da semana, garantindo assim um acompanhamento seguro e eficaz da medicação.

O processo é realizado no piso -1 da farmácia, onde sistemas automatizados, como o *Automatic Tablet Dispensing & Packaging System (ATDPS)* e *Automatic Medication Inspection System (VIZEN)*, são utilizados para assegurar precisão e segurança.

Este serviço possui duas vertentes principais: a preparação da medicação para utentes institucionalizados e a preparação da medicação para utentes que se dirigem à farmácia, conhecidos como os “PIM Balcão”. Este serviço é projetado para aumentar a conveniência e facilitar a gestão terapêutica, com a preparação da medicação normalmente realizada semanalmente para utentes institucionalizados e mensalmente para os PIM Balcão.

De acordo com o regime terapêutico de cada utente, o sistema ATDPS seleciona automaticamente os medicamentos a serem dispensados, organizando-os em fitas com alvéolos separados por tomas. O primeiro alvéolo de cada fita encontra-se vazio e contém informações detalhadas da identificação do utente, incluindo nome completo, data de nascimento, nome da instituição e período de toma (data de início e fim). Cada fita recebe um código QR, permitindo um rastreamento em caso de necessidade. A medicação é distribuída nos alvéolos subsequentes de acordo com os esquemas posológicos prescritos. Para garantir a correta administração dos medicamentos, cada alvéolo indica a data e o horário de administração (jejum, pequeno-almoço, almoço, lanche, jantar e deitar) e descreve as características físicas dos medicamentos para rápida identificação. Nos casos de iliteracia acentuada, especialmente para utentes de balcão, são utilizados pictogramas nos alvéolos para auxiliar na compreensão da hora da toma. Algumas formas farmacêuticas, como os comprimidos orodispersíveis, não podem ser introduzidos por este sistema, sendo utilizados via tabuleiros preenchidos manualmente. Por outro lado, formas farmacêuticas líquidas, óvulos, supositórios, bombas inalatórias, injetáveis, transdérmicos e medicamentos de frio são enviados nas suas embalagens originais.

Para garantir a precisão, o sistema VIZEN verifica a medicação preparada, fotografando e identificando quaisquer erros, como medicação danificada, em falta ou em excesso.

## **7. Dispensa de Medicamentos**

### **7.1. Medicamentos Sujeitos e não Sujeitos a Receita Médica**

O artigo 114º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto (5) estabelece critérios claros para a obrigatoriedade de receita médica na aquisição de certos medicamentos. Segundo este artigo, os medicamentos sujeitos a receita médica são aqueles que, sem a devida supervisão médica, podem apresentar riscos diretos ou indiretos para a saúde do utente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam. Além disso, a necessidade de receita médica também se aplica a medicamentos que, se usados frequentemente em grandes quantidades para finalidades diferentes das previstas, podem ameaçar a saúde e a medicamentos que contenham substâncias ou preparações que requerem um aprofundamento no entendimento das suas atividades ou possíveis reações adversas.

Por último, qualquer medicamento destinado a administração por via parenteral também requer prescrição médica, dado o risco potencial associado a esse tipo de administração.

Ao realizar a dispensa de medicamentos, é responsabilidade do farmacêutico validar a prescrição médica apresentada pelo utente, assegurando-se de que atende a todos os requisitos legais e regulamentares. Essa prescrição pode ser apresentada de diversas formas. A prescrição eletrónica materializada é uma prescrição eletrónica impressa em papel. Já a prescrição eletrónica desmaterializada, também conhecida como receita sem papel é acedida através de dispositivos eletrónicos e pode até ser enviada diretamente para o telefone do utente, via SMS. Por fim, há também a possibilidade da prescrição manual, redigida à mão pelo médico prescriptor. No entanto, esta última forma de prescrição tem vindo a ser cada vez menos utilizada, sendo reservada apenas para casos excecionais, conforme estabelecido no artigo 8.º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho (14). No caso da prescrição Manual, o médico responsável pela prescrição deve indicar o motivo da exceção com uma marcação no canto superior direito da receita. Uma vez emitidas, as receitas manuais têm uma validade de 30 dias e podem conter no máximo 4 medicamentos diferentes, com até 2 embalagens por medicamento, desde que o total de embalagens por receita não exceda 4. Para serem consideradas válidas, as receitas manuais não podem apresentar rasuras, nem ser escritas a lápis ou com canetas de cores diferentes, devendo ter apenas uma única caligrafia. Caso contrário, serão devolvidas à farmácia sem a respetiva participação. Além disso, as prescrições manuais devem incluir uma vinheta identificadora do médico em questão e a indicação da especialidade médica para a devida validação.

Após a dispensa, o Sifarma® atribui a cada receita um número comprovativo, que é impresso no verso da mesma, juntamente com os elementos definidos pelo Manual de Relacionamento de Farmácias com o CCF do Serviço Nacional de saúde (SNS), tais como a identificação da farmácia, a data da dispensa, o lote/série, o PVP de cada medicamento, o valor participado pelo Estado Português e o valor que fica ao encargo do utente. No verso da receita, deve ainda constar a data, o carimbo da farmácia e a assinatura do utente e do farmacêutico (15).

Relativamente às receitas eletrónicas materializadas (REM), estas são impressas em papel, e divididas em duas partes. No lado esquerdo, encontra-se a prescrição médica, recolhida pela farmácia, à semelhança das prescrições manuais, enquanto no lado direito está o guia de tratamento, entregue ao utente. As REM seguem também as mesmas regras das receitas manuais quanto ao número de embalagens dispensadas. No entanto, têm a vantagem de a validade poder ser estendida para 12 meses em casos de tratamentos prolongados. Nestes casos, as receitas podem ser renovadas até 3 vezes, mantendo o número de identificação (14). Para garantir a validade e autenticidade das prescrições médicas, tanto as REM quanto as prescrições manuais devem conter a assinatura manual do médico responsável. No final da dispensa, é impresso no verso das receitas um espaço em que o utente deve assinar, e o farmacêutico rubricar e colocar a data, para futura conferência de receituário.

Por outro lado, as receitas eletrónicas desmaterializadas (RED) são prescrições encaminhadas para o utente de forma digital, através de mensagem para o número de telemóvel ou e-mail. O utente pode ainda aceder à receita médica através da aplicação SNS24. Todas estas alternativas contêm a mesma informação: o número da receita, o código de acesso e o código de opção, necessários para aceder ao conteúdo da receita no ato da dispensa. É muito comum o médico disponibilizar a receita em suporte de papel, como guia de tratamento, principalmente para utentes com mais dificuldade com o suporte eletrónico. Nestas receitas, a validade destas prescrições é de 12 meses e não existe um limite máximo de medicamentos prescritos, sendo que o médico de acordo com a posologia, poderá passar a quantidade necessária para perfazer o tratamento.

Todas as prescrições médicas, independentemente do método de emissão, devem conter informações padronizadas, tais como: identificação do utente (nome e número de utente), identificação do médico prescritor, local e data de prescrição, número único atribuído pela Base de Dados Nacional de Prescrições (BDNP), data de validade e, se aplicável, regime especial de participação. No caso do regime especial de

comparticipação, o mesmo só será aceite se o médico incluir o decreto-lei associado à participação especial.

Cada medicamento deve ser identificado pela denominação comum internacional (DCI) da substância ativa, apresentação, forma farmacêutica e dosagem. A prescrição deve ainda identificar o número de embalagens, o modo de administração e a duração do tratamento.

Em situações excepcionais, pode-se usar a denominação comercial ou o nome do titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), especialmente quando não existe genérico no mercado ou quando o genérico não é participado. Outras exceções incluem casos de margem terapêutica estreita, reação adversa prévia e tratamento continuado com duração superior a 28 dias, desde que devidamente justificado pelo médico prescriptor.

Nesse contexto e considerando todas essas particularidades, cabe ao farmacêutico validar as prescrições médicas, utilizando o sentido crítico e assegurando uma comunicação aberta com os médicos para esclarecer qualquer dúvida que possa surgir.

## **7.2. Cedência de Urgência – Vendas Suspensas**

A dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica sem a apresentação da mesma é conhecida como "Venda Suspensa". Em situações de urgência, o farmacêutico pode, por razões de força maior, garantindo o bem-estar do utente, fornecer o medicamento, com o compromisso de que o utente regularize posteriormente a situação, apresentando a receita médica.

Nesse cenário, o pagamento é realizado integralmente, sem qualquer tipo de participação ou, em situações de clientes habituais na farmácia, o valor é colocado a crédito e a situação regulariza-se depois com a apresentação da receita médica.

Um exemplo de uma situação em que presenciei, e que me marcou enquanto profissional, foi a de um utente que tinha iniciado quimioterapia e que como profilaxia, o médico tinha prescrito Aciclovir 800 mg e Clotrimoxazol 800/160 mg. No entanto, o utente não tinha a prescrição no momento. Dada a gravidade da situação, uma vez que o utente estava vulnerável a infeções devido ao seu estado debilitado, o farmacêutico decidiu ceder os medicamentos sem a prescrição, após ter contactado o médico.

No entanto, para garantir a segurança e a saúde dos utentes, a dispensa de medicamentos sob o regime de MSRM urgente deve ser realizada apenas quando a farmácia tem acesso ao perfil farmacoterapêutico do utente em questão, o que geralmente ocorre com os clientes habituais da farmácia. Situações similares podem acontecer também com medicamentos de uso crónico, já que o farmacêutico conhece o histórico da medicação do utente e a patologia envolvida.

Neste sentido, e para contornar estas situações, surgiu a renovação das prescrições crónicas pelo farmacêutico. No entanto, durante o meu estágio, essa prática ainda não se encontrava em vigor, e como tal, os utentes ainda não podiam tirar partido dessa mais-valia.

### **7.3. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Especial-Estupefacientes e Psicotrópicos**

De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto (3), que estabelece o Estatuto do Medicamento, a prescrição médica especial inclui medicamentos com propriedades farmacológicas propensas à dependência, abuso e utilização ilícita, como estupefacientes e psicotrópicos. Estes medicamentos são submetidos a um controlo rigoroso pelo INFARMED para garantir a sua utilização correta e proteger a saúde dos utentes. Durante o processo de dispensa pelo Sifarma® MA, é necessário fornecer dados como o número da prescrição, a identificação da farmácia, a data, detalhes do medicamento, além dos dados do adquirente, incluindo o nome e a morada. Após a dispensa, o documento correspondente deve ser arquivado por três anos e, mensalmente, é ainda obrigatório enviar ao INFARMED, I.P., os registos de saída dos psicotrópicos e estupefacientes, juntamente com as cópias digitalizadas das receitas manuais.

### **7.4. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica**

A farmácia é o estabelecimento de saúde de mais fácil acesso para os utentes, sendo frequentemente o primeiro local onde procuram aconselhamento profissional em situações de menor gravidade.

Os MNSRM podem ser dispensados tanto por solicitação direta do utente quanto por indicação do farmacêutico, com base na situação apresentada. Independentemente do motivo da dispensa, é fundamental que o farmacêutico questione o utente sobre os sintomas e sua duração, alergias a medicações anteriores, doenças pré-existentes, medicação atual e,

ainda, se já foram tentadas outras terapias anteriores. Este processo de triagem ajuda a determinar se são necessárias outras medidas, seja uma nova terapia farmacológica, uma abordagem não farmacológica ou o encaminhamento para um médico.

Assim, a interação farmacêutico-utente é essencial para entender as necessidades específicas do utente e decidir abordagem terapêutica mais adequada. É importante destacar que, mesmos os MNSRM têm riscos associados, pelo que o aconselhamento adequado é crucial para uma resolução eficaz e segura do problema de saúde em questão.

Para além disso, é ainda importante enfatizar que o aconselhamento para grupos populacionais especiais, como grávidas, crianças e idosos, requer uma atenção especial e um olhar cuidadoso por parte dos profissionais, pois, devido às características específicas desses grupos, a terapêutica muitas vezes precisa de ser ajustada para atender às suas necessidades particulares.

Para apoiar o farmacêutico nesse processo, o grupo Holon tem à disposição dos seus colaboradores protocolos mensais de aconselhamento de situações ligeiras, que visam aprimorar a qualidade dos cuidados de saúde oferecidos aos utentes. Estes protocolos, redigidos com base em documentação científica e focados em patologias específicas, servem como guias no momento da dispensa de medicamentos. De acordo com a situação, cada protocolo apresenta as terapêuticas disponíveis com base nos sinais e sintomas do utente, e ainda, inclui esquematicamente um fluxograma, como forma de resumo, de modo a tornar a consulta mais rápida e eficiente.

## **8. Automedicação**

A automedicação consiste na utilização de MNSRM de forma responsável para o alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde (16).

Embora a automedicação possa ser uma opção prática para lidar com problemas menores, é crucial que o uso destes medicamentos seja feito com cautela e sempre que possível com o aconselhamento de um profissional, pois apesar dos MNSRM não requererem receita, não são isentos de riscos e a sua utilização em situações ou dosagens inapropriadas podem causar sérios danos à saúde.

Assim, de acordo com a OMS, alguns dos perigos associados à automedicação não vigiada incluem o diagnóstico incorreto da patologia, o que pode resultar em atraso e possível agravamento no tratamento. Além disso, a automedicação pode resultar em tratamentos inadequados, com a administração de doses incorretas, seja por subdosagem ou sobredosagem, e/ou numa duração inadequada do tratamento. Outros riscos são a possibilidade de reações alérgicas, efeitos secundários inesperados e o armazenamento inadequado dos medicamentos, que pode levar à sua deterioração (17).

Nestas circunstâncias, podem surgir duas situações distintas: na primeira, o utente chega à farmácia com uma ideia clara do que necessita e solicita diretamente o MNSRM; na segunda, o utente descreve os seus sintomas ao farmacêutico e procura orientações sobre as opções disponíveis na farmácia. Perante essas situações, como já abordado anteriormente, o farmacêutico deverá realizar uma anamnese detalhada do utente para poder decidir a abordagem mais adequada. Este cuidado garante que as necessidades específicas de cada utente sejam atendidas com a devida atenção e precisão, assegurando um tratamento seguro e eficaz.

No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de me deparar com muitas situações passíveis de automedicação, destacando de seguida alguns desses casos.

Utente do sexo feminino, 48 anos, desloca-se à farmácia com queixas de muita congestão nasal, mucosa irritada e seca e dor ao engolir, refere ainda que não quer comprimidos, pois com a dor que sente, até “beber água é um sacrifício”. Em conversa com o utente, tentei perceber se se tratava de uma situação esporádica, e se a senhora tinha febre. Ao qual ela me responde que “os sintomas começaram ontem”, e que mediu a sua temperatura corporal, e que apenas tinha 36,2 °C. Tendo em conta esta situação pedi à utente para abrir a boca no consultório, para tentar perceber se a sua garganta continha sinais de infeção, no qual conclui que não apresentava sinais visíveis. Posto isto, o meu aconselhamento passou por indicar à senhora as pastilhas Strepfen Mel e Limão®, de 6 em 6 h, durante 5 dias, já que a mesma não era diabética, juntamente com o descongestionante nasal Vibrocil Actilong®, 2 gotas em cada narina, 3 vezes ao dia, durante 4 dias, máximo 7, salientando os riscos associados. Salientei também que é muito importante beber líquidos, nomeadamente quentes com emolientes como o mel, e que a utente deveria realizar uma higiene do nariz prévia à utilização do descongestionante, preferencialmente com água do mar hipertónica, o qual a senhora disse ter em casa. Aconselhei ainda a realização de vapores, e se dentro de 3 dias os sintomas não melhorassem ou piorassem que devia contactar o médico de imediato.

Utente do sexo feminino, 35 anos, desloca-se à farmácia com comichão e irritação na zona íntima, e solicita algo para o alívio do desconforto. Em conversa com a utente, tentei perceber a existência de outros sintomas, como mau cheiro, ou existência de um corrimento diferente, a qual ela responde que sente que tem um corrimento mais espeço e esbranquiçado, mas que não apresentava cheiro, sem outros sintomas adicionais. Perante a situação, o meu aconselhamento passou por indicar um creme à base de Cotrimoxazol, Gino-Canesten® creme, 5 mg durante 5 dias ao deitar. Expliquei à utente que deveria encher totalmente o aplicador que vem na embalagem do produto e depois de realizar a higiene íntima, inseri-lo o mais fundo possível na vagina. Mencionei que a utente pode aplicar creme também na região da vulva se sentir desconforto nessa região. Posteriormente o aplicador usado deve ser descartado e deve lavar as mãos cuidadosamente. A utente pediu ainda um gel lavante para a zona íntima, o qual aconselhei o Lactacyd® Pharma Antisséptico.

## **9. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde**

É sabido que o farmacêutico é o especialista do medicamento, no entanto a farmácia é um espaço de saúde, onde o farmacêutico tem de saber aconselhar os utentes dos diferentes produtos de saúde, tais como cosméticos ou suplementos alimentares.

### **9.1. Dermofarmácia e higiene**

A pele é o maior órgão do corpo humano e, como tal, necessita de cuidados especializados para manter o seu bom funcionamento e tratar condições que causem desconforto aos utentes. Neste contexto a farmácia possui uma zona destinada aos produtos dermocosméticos, que inclui gamas para todas as idades, tipos de pele, e áreas anatómicas. Aquando do aconselhamento, é muito importante questionar o utente sobre as suas necessidades específicas, histórico de alergias, tipo de pele e áreas afetadas. Com base nestes fatores, é possível recomendar produtos adequados, como cremes, loções, sérums ou óleos.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de ajudar na escolha de um protetor solar para o rosto de uma pele atópica, sendo que recomendei o protetor *Bioderma® Photoderm AR Creme SPF 50+*, especialmente indicado para peles reativas. A utente atendeu à recomendação, escolhendo este produto, por não apresentar perfume, por conter

antioxidantes, que ajudam a reduzir a vermelhidão e por possuir filtros eficazes contra radiações UVA e UVB.

Além dos cuidados com a pele, a farmácia dispõe também de uma variedade de produtos para a higiene oral. Esta seção inclui uma extensa gama de pastas de dentes, escovas e elixires, proporcionando diversas opções para atender às necessidades de higiene bucal dos utentes.

## **9.2. Dietética e Suplementação**

A alimentação é a fonte vital de energia e saúde para o ser humano. Quando algum fator afeta essa alimentação, podem aparecer complicações, como a anorexia e a sarcopénia. Para controlar essas situações, estão disponíveis na farmácia produtos dietéticos desenvolvidos para suprir a carência de certos nutrientes que, por diversas razões, podem estar ausentes ou em níveis reduzidos no organismo. Estes suplementos apresentam-se em diferentes formas, como saquetas com pó, soluções líquidas ou cremosas, semelhantes respetivamente a iogurtes ou pudins, que devem ser adaptados às necessidades de cada utente. Para atender a essas exigências específicas, estão disponíveis dietas híper ou normo-calóricas e/ou híper ou normo-proteicas. Estas dietas são também muito importantes para utentes oncológicos ou queimados, que necessitam de um maior aporte proteico e energético.

Durante o meu estágio, neste contexto, tive a oportunidade de participar numa formação da NESTLÉ sobre os produtos da gama MERITENE, que me permitiu aprofundar o conhecimento sobre este tema. Nesta formação, foram apresentados diversos produtos, como espessantes, essenciais para situações de disfagia e suplementos com arginina, comprovadamente eficazes na aceleração da regeneração de feridas.

Além disso, a farmácia oferece uma ampla variedade de suplementos alimentares, que visam complementar ou suplementar o regime alimentar normal. No entanto, é importante ressaltar que esses suplementos não substituem a necessidade de realizar refeições equilibradas ao longo do dia.

A diversidade de suplementos alimentares disponíveis é ampla, variando dos mais simples aos mais complexos, cada um com finalidades específicas. Na farmácia Pedroso, observei recorrentemente a dispensa desses produtos, especialmente dos suplementos destinados a reduzir o cansaço físico e mental, o que é particularmente relevante, considerando que a Covilhã é uma cidade universitária.

### **9.3. Puericultura**

A puericultura é a área da medicina que se dedica ao estudo e cuidado da saúde e bem-estar das crianças, desde o nascimento até à adolescência. Na farmácia Pedroso, os produtos relacionados a esta área estão disponíveis na secção “Bebé e Mamã”. Nesta secção, os clientes podem encontrar uma variedade de itens, incluindo leites, fraldas, chupetas, cremes para a muda da fralda e para outras partes do corpo do bebé, entre outros produtos essenciais para o cuidado infantil.

### **9.4. Fitoterapia**

A fitoterapia é o uso de plantas medicinais e seus extratos para prevenir, aliviar ou tratar doenças e promover a saúde. Na Farmácia Pedroso, a dispensa destes produtos é bastante frequente, destacando-se os produtos à base de valeriana e passiflora, utilizados particularmente para situações de ansiedade e insónia. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de dispensar *Valdispert Duo*<sup>®</sup> a uma utente que apresentava sintomas de ansiedade e inquietação durante o dia, além de insónias durante a noite.

### **9.5. Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário**

Medicamentos de uso veterinário são substâncias usadas em animais para tratar e/ou prevenir doenças, diagnosticar ou modificar funções, podendo também ser usados na eutanásia (19). Estes incluem vacinas, antibióticos, desparasitantes, analgésicos, entre outros, utilizados em diferentes espécies animais. Entre esses produtos destaco os desparasitantes internos e externos, que são frequentemente procurados pelos utentes. Neste contexto, o aconselhamento do farmacêutico é crucial. Ao dispensar desparasitantes internos, é essencial perguntar o peso do animal para assegurar a dosagem correta. No caso de desparasitantes externos, é importante verificar se o produto contém permetrinas. Se sim, é crucial alertar que devem ser usados apenas em cães e que, se o dono também tiver gatos, deve-se evitar a convivência entre eles, devido à toxicidade das permetrinas para os felinos.

Para além de medicamentos, estão disponíveis nas farmácias uma série de produtos de uso veterinário, sem fins terapêuticos, que visam promover o bem-estar e a higiene dos animais, apoiar o tratamento, a profilaxia ou o manejo zootécnico (18).

## **9.6. Dispositivos médicos**

Dispositivos médicos são produtos, equipamentos ou instrumentos utilizados na prática médica para diagnóstico, prevenção, monitorização, tratamento ou alívio de doenças e condições de saúde (19). Entre os muitos dispositivos médicos disponíveis, destacam-se os testes de gravidez, as meias de compressão, os sacos de ostomia, as seringas, os termómetros, os tensiómetros, as lancetas, as compressas, o algodão e o material de penso. Estes dispositivos são de enorme relevância, na medida em que garantem diagnósticos precisos, tratamentos eficazes e a monitorização contínua da saúde dos utentes. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de dispensar todos os exemplos anteriormente mencionados, mas destaco a experiência com as lancetas, que dispensei pela primeira vez a um utente diabético. Nesse contexto, tive a responsabilidade de explicar ao utente como funcionavam as lancetas e o aparelho de medição da glicemia, assegurando que o utente sabia utilizá-los corretamente.

## **10. Outros Cuidados de Saúde Pública e Educação para a Saúde**

### **10.1. Serviço *Check Saúde***

O *serviço Check-Saúde* oferece uma avaliação abrangente, incluindo medições de parâmetros bioquímicos, como a glicemia capilar, o colesterol total, o HDL, o LDL e os triglicéridos; parâmetros fisiológicos, como a pressão arterial e a frequência cardíaca; e parâmetros antropométricos, como o peso e a altura.

Para garantir privacidade na medição dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos, a farmácia dispõe de um gabinete devidamente equipado para o efeito. Relativamente à medição da pressão arterial e da frequência cardíaca, estas são realizadas principalmente com um esfigmomanómetro digital. Antes da medição, é importante que o utente esteja em repouso por pelo menos 15 minutos para garantir resultados não alterados. Além disso, deve-se perguntar ao utente se fumou ou se consumiu café ou bebidas alcoólicas nos últimos

30 minutos. Finda a medição, os valores devem ser anotados para controlo e monitorização, sendo disponibilizados na farmácia os cartões *Check-Saúde Holon*.

Para além do serviço mencionado, que é gratuito, a farmácia Pedroso integra um grupo de farmácias envolvidas num projeto designado por “Unidade de Apoio ao Hipertenso”. As farmácias incluídas neste projeto, estão equipadas para fornecer uma ampla gama de serviços aos utentes, incluindo equipamentos que permitem realizar medições mais corretas da pressão arterial, mitigando o efeito da bata branca. Estes equipamentos permitem a medição automatizada da pressão arterial sem assistência (AOBP) e a medição ambulatória de 48h (MAPA 48h). O AOBP é realizado com o equipamento Omron HEM 907, um dispositivo programável e automatizado que permite a medição da pressão arterial sem a presença de um profissional de saúde. Após um período de repouso de 5 minutos, o dispositivo realiza automaticamente três medições da pressão arterial com intervalos de 1 minuto entre elas, fornecendo no final a média dos valores obtidos, juntamente com a frequência cardíaca, permitindo obter valores mais reais e confiáveis. Por sua vez, o MAPA de 48 horas utiliza o software da CAT&D para monitorar a pressão arterial ao longo de dois dias consecutivos, com medições a cada hora. Este método oferece uma avaliação detalhada da pressão arterial durante o sono e a vigília, aumentando a precisão diagnóstica e melhorando a avaliação do risco cardiovascular.

Em relação aos parâmetros bioquímicos, a farmácia utiliza um espectrofotómetro. O procedimento envolve o uso de kits de quantificação com enzimas e cuvetes com reagentes específicos para cada parâmetro a ser medido.

O procedimento inicia-se com a colocação de luvas e com a recolha de todo o material necessário, nomeadamente as enzimas que se encontram armazenadas no frigorífico. Após a desinfeção de um dedo, preferencialmente da mão não dominante, utiliza-se uma lanceta para realizar a punção e recolhe-se a quantidade suficiente de sangue com um capilar. A amostra é então inserida na cuvete, com esse capilar, de modo que o reagente entre em contacto com o sangue. Depois, a cuvete é colocada no espectrofotómetro, onde, seguindo as instruções do aparelho, as enzimas são adicionadas e a absorvância é medida. Deste modo, o aparelho fornece os valores a indicar ao utente. De referir que, os valores de referência para análises realizadas em jejum são: Colesterol Total < 190mg/dL; LDL < 115mg/dL; HDL >40 mg/dL; Triglicéridos < 150 mg/dl e Glicémia < 100mg/dL. Com base nestes resultados, o farmacêutico deve proceder ao aconselhamento ao utente, incluindo recomendações sobre medidas não farmacológicas, como mudanças na alimentação e hábitos de vida.

Por fim, os parâmetros antropométricos são medidos na zona de atendimento através de uma balança eletrónica, que permite a medição autónoma pelo utente. Após a medição, a balança imprime automaticamente um talão contendo os valores do peso e da altura, assim como a data e a hora em que foram registados.

## **10.2. Distribuição Domiciliária de Medicamentos**

O grupo de farmácias Holon tem disponível um serviço de entrega de medicação ao domicílio, proporcionando aos utentes que não podem ou não conseguem deslocar-se até à farmácia uma forma conveniente e contínua de acesso aos seus medicamentos.

O contacto com a farmácia é geralmente feito via telefónica e a medicação é transportada por um estafeta, que a entrega diretamente na morada indicada. O pagamento da medicação pode ser feito no momento da entrega, inclusive por multibanco. Este serviço tem a vantagem de ser gratuito para todos os residentes da Covilhã, oferecendo uma solução prática e acessível para quem tem dificuldades de locomoção.

## **10.3. Programas de acompanhamento de utentes**

### **10.3.1. Dispensa de medicamentos hospitalares em farmácia comunitária**

Em dezembro de 2023, foi aprovado em Portugal o Decreto-Lei n.º 138/2023, que estabelece o “regime de dispensa em proximidade de medicamentos e outros produtos de saúde prescritos para ambulatório hospitalar, no âmbito dos estabelecimentos e serviços do SNS, aos quais compete garantir a prestação de cuidados hospitalares” (20).

Esta medida permitiu a dispensa de medicamentos hospitalares em farmácias comunitárias. A implementação desta inovação surgiu como resposta à pandemia de COVID-19, com o objetivo de reduzir a necessidade de deslocamentos até aos hospitais e, consequentemente, diminuir o risco de exposição ao coronavírus. A iniciativa, promovida pelo SNS e regulamentada pelo INFARMED, trouxe benefícios significativos, incluindo maior conveniência para os utentes. Com a nova abordagem, os utentes passaram a ter acesso mais fácil e rápido aos seus tratamentos, o que é especialmente relevante para aqueles com dificuldades relacionadas com a mobilidade, distância geográfica ou capacidade socioeconómica.

Este tipo de medicação é totalmente compartilhado, pelo que os utentes apenas têm de indicar o local onde pretendem realizar o seu levantamento e o Hospital encarrega-se de realizar o envio e o transporte adequado da medicação para a farmácia comunitária escolhida.

Aquando da dispensa, à semelhança da dispensa de um medicamento psicotrópico, a entrega apenas pode ser realizada por um farmacêutico, que deve registar o seu número de carteira profissional.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de assistir a este tipo de dispensa, incluindo a entrega de um anticorpo monoclonal, Adalimumab 20 mg subcutâneo, e de dois imunossuppressores, o Ácido micofenólico 250 mg e o Tacrolimus 3mg.

### **10.3.2. Consulta do pé diabético**

Segundo dados da DGS (2010), cerca de 25% de todas as pessoas com Diabetes Mellitus apresentam condições que favorecem o aparecimento de lesões nos pés, como a presença de neuropatia sensitivo-motora e/ou a doença vascular aterosclerótica.

Assim, o Pé Diabético é uma das complicações mais graves da Diabetes Mellitus e constitui a principal causa de internamentos hospitalares para utentes com esta condição, além de ser o responsável por aproximadamente 70% das amputações não traumáticas (21).

Neste contexto, a Farmácia Pedroso, oferece o serviço “Consulta do pé diabético”. Mensalmente uma enfermeira desloca-se à farmácia para realizar uma avaliação abrangente dos pés dos utentes. Esta consulta inclui a verificação do grau de risco, o corte das unhas e a hidratação da pele. Além dessas intervenções práticas, é fundamental durante as consultas avaliar se os utentes estão a adotar os cuidados necessários para o controle da doença, reforçando orientações sobre a alimentação, a medicação e os cuidados específicos com os pés.

### **10.3.3. Consulta de Dermofarmácia e Cosmética**

O Serviço de Dermofarmácia Holon oferece aconselhamento especializado sobre cuidados e produtos para a pele e o cabelo. Na Farmácia Pedroso, uma farmacêutica especializada é responsável por fornecer esse aconselhamento. Durante as consultas, além de recomendar produtos adequados, é possível determinar o tipo e o estado da pele e/ou

do cabelo dos utentes, bem como fornecer orientações específicas para pessoas com patologias dermatológicas, como acne, rosácea, dermatite atópica, psoríase, urticária crónica espontânea, entre outras condições.

#### **10.3.4. Programa de troca de seringas**

O Programa Troca de Seringas em Portugal, denominado "Diz Não a Uma Seringa em Segunda Mão", iniciou em 1993 como uma medida de saúde pública para combater a disseminação de doenças infecciosas, incluindo o HIV e a hepatite, entre os utilizadores de drogas injetáveis. A Farmácia Pedroso juntou-se à causa e oferece seringas esterilizadas em troca das usadas, com o objetivo de reduzir o risco de transmissão de doenças.

O SNS, em cooperação com as farmácias comunitárias, distribui kits que incluem seringas, preservativos e materiais educativos sobre redução de riscos e práticas seguras. Cada kit é fornecido em troca da devolução de uma seringa usada, que é depositada em contentores amarelos para posterior incineração e destruição segura.

#### **10.3.5. Administração de Vacinas e outros injetáveis**

A administração de vacinas na farmácia comunitária em Portugal foi implementada em 2007, com o objetivo de aumentar o acesso aos cuidados de saúde. Em 2021, as farmácias começaram a administrar vacinas contra a gripe, o que contribuiu significativamente para a ampliação da cobertura vacinal nacional. Esta colaboração entre o SNS, DGS e ANF tem sido fundamental, especialmente durante a pandemia de COVID-19, ao aliviar a pressão sobre os serviços de saúde. Além disso, as farmácias, por serem locais acessíveis e confiáveis, têm desempenhado um papel fundamental em incentivar a adesão dos utentes à vacinação e promover a saúde pública.

A administração de vacinas e injetáveis carece de uma formação acreditada pela ordem dos Farmacêuticos. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de assistir à sua administração, incluindo a vacinas contra o Coronavírus, Cominarty® e contra a gripe, Influvac tetra®, que tiveram uma grande afluência por parte da população. No processo de administração de vacinas é sempre importante a colocação de luvas, a desinfecção do local, a tranquilização do utente e a seleção do ângulo correto da punção, de acordo com a via de administração. Após a aplicação, pode ser aconselhado a aplicação de gelo no local da administração, bem como a toma de um antipirético, como o paracetamol 500mg.

## 11. Medicamentos Manipulados

De acordo com o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, os medicamentos manipulados são classificados em preparados oficinais e fórmulas magistrais (22). Independentemente da classificação, a preparação e dispensa destes medicamentos deve ser feita sob a supervisão de um farmacêutico, em conformidade com as Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados, conforme estipulado pela Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho (23).

Além disso, os medicamentos manipulados devem utilizar apenas matérias-primas listadas na Farmacopeia Portuguesa, em farmacopeias de outros Estados membros da Convenção Europeia ou em documentação científica compendial, evitando substâncias proibidas listadas pela Deliberação n.º 1985/2015, de 2 de novembro (24).

Para todos os manipulados, deve ser elaborada uma ficha de preparação, que descreve detalhadamente o medicamento e toda a sua preparação. Nesta deve constar a denominação do medicamento, número de lote, forma farmacêutica, composição e quantidade a preparar, bem como a técnica de preparação utilizada. A ficha deve ainda incluir todas as matérias-primas e passos do procedimento, bem como os cálculos efetuados e os ensaios de verificação, como as características organoléticas e a quantidade dispensada.

Após a verificação, os resultados dos ensaios podem ser *conforme* e *não conforme*. Se o resultado for *não conforme*, o medicamento não pode ser dispensado, tendo em conta que não cumpre os critérios de qualidade. Se o resultado for *conforme*, o medicamento deverá ser devidamente acondicionado e rotulado, de acordo com as especificações. No rótulo devem constar as seguintes informações: identificação da farmácia e do diretor técnico, identificação do utente e do médico prescritor, fórmula farmacêutica, número do lote, data de validade e de preparação, condições de conservação, via de administração, posologia e instruções adicionais, se aplicável, tais como "Agitar antes de usar", "Manter fora do alcance das crianças" e "Uso Externo" em fundo vermelho.

O custo do medicamento é calculado com base no preço das matérias-primas, dos materiais de embalagem e dos honorários de preparação. Esses valores devem ser determinados previamente e o utente deve ser contactado para confirmar se deseja prosseguir com a preparação, considerando o valor total. É importante destacar que apenas alguns medicamentos manipulados são sujeitos a comparticipação, sendo que o SNS comparticipa em 30% os medicamentos incluídos na lista anexa à Portaria n.º 160/2023, de 12 de junho (25).

O grupo de farmácias Holon centraliza a preparação de medicamentos manipulados na Farmácia Diamantino, situada no Fundão. Durante o meu estágio, acompanhei a Diretora Técnica na preparação de duas formulações, nomeadamente a preparação de cápsula de Minoxidil 1 mg e de uma solução oral de Nitrofurantoina a 0,5% m/v nas quais participei com autonomia, embora sempre sob supervisão.

## **12. Contabilidade e Gestão**

### **12.1. Processamento de receituário e faturação a entidades participadas**

A comparticipação dos medicamentos pelo Estado português é um sistema que visa reduzir o custo dos medicamentos para os utentes do SNS (26). Neste sentido, quando o utente adquire um medicamento comparticipado, paga uma quantia menor, ficando a cargo do estado o valor restante.

O valor da comparticipação desses medicamentos é assegurado, numa primeira instância, pelas farmácias, que é posteriormente reembolsada pelo SNS. Para que as farmácias recebam o valor correspondente à comparticipação, é necessário seguir um processo detalhado. Até ao dia 10 de cada mês, as farmácias devem organizar e enviar todas as receitas em papel, tanto manuais quanto eletrónicas, agrupadas em lotes de até 30 receitas, de acordo com o organismo de comparticipação aplicado (Ex: 01-SNS, 99-Lanifícios...). Cada lote deve ser acompanhado de um Verbete de Identificação de Lote, assinado, datado e carimbado pelo farmacêutico responsável, e de um resumo de relação de lotes para facilitar a conferência. Este processo carece de dupla verificação, por dois farmacêuticos, de modo a minimizar erros.

Os documentos mencionados, juntamente com a fatura mensal referente ao valor de comparticipação e eventuais notas de débito/crédito, devem ser enviados via guia CTT (Correios de Portugal). Se o organismo responsável for o SNS, os documentos são enviados ao Centro de Conferência de Faturas (CCF). Para regimes de complementaridade, são enviadas cópias dos cartões de beneficiário e dos talões de complementaridade assinados pelo utente à ANF, que se encarrega de encaminhá-los às entidades financeiras.

Em caso de não conformidade com alguma receita, a mesma é devolvida à farmácia, para que a possa ser retificada. Caso não seja possível corrigir a receita, a farmácia não receberá o valor correspondente à comparticipação.

### **13. Considerações finais**

O estágio curricular na Farmácia Pedroso foi uma experiência transformadora, onde aprendi o verdadeiro significado de ser uma farmacêutica na comunidade. Durante este período, tive a oportunidade de participar ativamente em todas as áreas da farmácia, desde a receção de encomendas e gestão de stocks até à dispensa e aconselhamento farmacêutico aos utentes, permitindo-me aplicar de forma prática os conhecimentos técnico-científicos adquiridos ao longo da minha formação académica.

Este estágio revelou ser uma experiência essencial no meu percurso académico, representando um período de grande desenvolvimento pessoal e profissional. Ao longo dos três meses que compuseram esta experiência, tive a sorte de ser integrada numa equipa que me acolheu de braços abertos, e que esteve sempre disponível para esclarecer qualquer dúvida existente da minha parte.

Em suma, resta-me agradecer a toda a equipa que me recebeu, e em especial ao meu orientador de estágio, Dr. João Vale, por toda a disponibilidade e conhecimentos transmitidos.

## 14. Referências Bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Comunitária. [acedido a 19 de junho de 2024]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areasprofissionais/farmacia\\_comunitaria/](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areasprofissionais/farmacia_comunitaria/)
2. Deliberação nº 1502/2014, de 30 de julho. Regulamenta as áreas mínimas das farmácias. Diário da República
3. Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
4. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas para a Farmácia Comunitária. 3ª Edição 2009. [acedido a 12 de março de 2024]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas\\_praticas\\_farmaceuticas\\_para\\_a\\_farmacia\\_comunitaria\\_2009\\_20853220715ab14785a01e8.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf)
5. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano. Diário da República
6. INFARMED. Medicamentos Genéricos: Qualidade, Segurança e Eficácia. [acedido a 14 de março de 2024]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/40\\_Qualidade\\_MG.pdf/75190f3a-3d85-4aa4-a9b1-083cab406556?version=1.0](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/40_Qualidade_MG.pdf/75190f3a-3d85-4aa4-a9b1-083cab406556?version=1.0)
7. Manuila L, et al. Estupefaciente. Dicionário Médico. Climepsi Editores; 2004:252
8. INFARMED I.P. Projeto Via Verde do Medicamento. Circular Informativa N.º 019/CD/100.20.200 de fevereiro de 2015.
9. INFARMED. Psicotrópicos e Estupefacientes. [acedido a 18 de março de 2024]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22\\_Psicotropicos\\_Estupefacientes.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf)
10. INFARMED. Medicamentos manipulados [acedido a 18 de março de 2024]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>
11. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. Suplementos Alimentares. [acedido a 19 de março de 2024]. Disponível em:

<https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/>

12. Decreto-Lei n.º 128/2023, de 26 de dezembro. Altera os regimes jurídicos dos medicamentos de uso humano e das farmácias de oficina. Diário da República
13. Promoting rational use of medicines: core components [acedido a 24 de março de 2024]. Disponível em: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/67438/WHO\\_EDM\\_2002.3.pdf](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/67438/WHO_EDM_2002.3.pdf)
14. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utentes. Diário da República
15. INFARMED. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde [acedido a 26 de março de 2024]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790)
16. Ordem dos Farmacêuticos. Automedicação. [acedido a 23 de março de 2024]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/automedicacao/>
17. World Health Organization. (2000). Guidelines for the Regulatory Assessment of Medicinal Products for Use in Self-Medication [acedido a 26 de março de 2024]. Disponível em: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/66154/WHO\\_EDM\\_QSM\\_00.1\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/66154/WHO_EDM_QSM_00.1_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
18. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. Medicamentos Veterinários. [acedido a 27 de março de 2024]. Disponível em: <https://www.dgav.pt/medicamentos/conteudo/medicamentos-veterinarios/>
19. World Health Organization. Medical device regulations: global overview and guiding principles [acedido a 26 de março de 2024]. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42744/9241546182-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
20. Ordem dos Farmacêuticos. Novo serviço farmacêutico de dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade. [acedido a 29 de março de 2024]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/novo-servico-farmaceutico-de-dispensa-de-medicamentos-hospitalares-em-proximidade/>

21. Ordem dos Enfermeiros. Prevenção do Pé Diabético. [acedido a 5 de abril de 2024]. Disponível em: [https://www.ordemenfermeiros.pt/arquivo/projectos/Documents/Projetos\\_Melhoria\\_Qualidade\\_Cuidados\\_Enfermagem/CentroSaudeBomJesus\\_PrevencaoPeDiabetico\\_Madeira.pdf](https://www.ordemenfermeiros.pt/arquivo/projectos/Documents/Projetos_Melhoria_Qualidade_Cuidados_Enfermagem/CentroSaudeBomJesus_PrevencaoPeDiabetico_Madeira.pdf)
22. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
23. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
24. Deliberação n.º 1985/2015, de 17 de setembro. Lista de substâncias cuja utilização na preparação e prescrição de medicamentos manipulados não é permitida e condições dessa proibição. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
25. Portaria n.º 160/2023, de 12 de junho. Estabelece a lista de medicamentos manipulados comparticipados a que se refere o n.º 5 do artigo 22.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual. Diário da República
26. Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro. Estabelece as condições de comparticipação de medicamentos manipulados e aprova a respetiva lista. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.

# Capítulo 3- Estágio em Farmácia Hospitalar

## 1. Introdução

A farmácia hospitalar é uma componente essencial do sistema de saúde, sendo responsável pela gestão integral do circuito do medicamento dentro das unidades hospitalares. Historicamente, a farmácia hospitalar era predominantemente vista como um serviço logístico, focado na aquisição e distribuição de medicamentos. No entanto, assim como na farmácia comunitária, os avanços na área da saúde em relação à prática farmacêutica, transformaram-se, expandindo as suas responsabilidades para incluir atividades clínicas, focadas no utente. Deste modo, é responsabilidade dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares, assegurar a terapêutica medicamentosa aos utentes, assim como a sua qualidade, eficácia e segurança, integrando equipas de cuidados de saúde e promovendo ações de investigação científica e de ensino (1).

Este relatório descreve as principais atividades desenvolvidas durante o período do meu estágio curricular em Farmácia Hospitalar, no Hospital Pêro da Covilhã, integrado na Unidade Local de Saúde Cova da Beira, entre 29 de abril e 21 de junho de 2024, sob orientação e supervisão da Doutora Olímpia Fonseca, Diretora dos Serviços Farmacêuticos. O relatório está dividido em 4 secções correspondendo aos 4 setores que constituem os Serviços Farmacêuticos (SF).

## 2. Setor de Aquisição e Logística

O setor de aquisição e logística desempenha um papel fundamental na operação eficiente dos SF no hospital, sendo responsável por assegurar que medicamentos e outros produtos de saúde essenciais estejam disponíveis no momento e local adequados em toda a ULSCB.

Integram este setor, um farmacêutico, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), assistentes operacionais (AO) e ainda administrativos responsáveis pelo serviço de logística hospitalar (SLH). Recentemente integrou também a equipa, uma farmacêutica residente.

## **2.1. Seleção de medicamentos e produtos de saúde**

A seleção de medicamentos e produtos de saúde no ambiente hospitalar é um processo contínuo, multidisciplinar e colaborativo, que pretende assegurar o uso racional do medicamento, através da comparação dos mais diversos produtos em relação à sua eficácia, segurança, qualidade e custo. Esta tarefa exige uma avaliação criteriosa, seguindo as diretrizes estabelecidas pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT).

A CFT é um órgão institucional, composto por farmacêuticos e médicos em igual número, (2) que tem como principal função a avaliação, seleção e monitorização de medicamentos e produtos de saúde utilizados no hospital. Além disso, a CFT é responsável pela atualização do Guia Farmacoterapêutico, elaborado pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT). Este guia, como o próprio nome indica, é uma lista de medicamentos e outros produtos de saúde que se encontram disponíveis para a prescrição e para o uso dentro da instituição, organizados por grupo farmacológico, com a inclusão dos respetivos custos para o hospital. Este guia é elaborado com base no Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento (FHNM), diretrizes clínicas e as necessidades terapêuticas dos utentes do hospital.

Quando um determinado medicamento não consta deste Guia farmacoterapêutico, o clínico não o pode prescrever. No entanto poderá submeter à CFT um pedido de introdução desse medicamento, ou um pedido de autorização de utilização caso a caso.

De maneira a agilizar o processo de decisão pela CFT, os farmacêuticos do setor de aquisição e logística, recolhem e compilam o máximo de informação possível sobre o medicamento em questão.

Enquanto estagiária neste setor, fiquei responsável por avaliar individualmente alguns dos pedidos de medicamentos sujeitos a aprovação caso a caso preenchendo os impressos de justificação individual de cada um. Para cada caso, era recolhida a seguinte informação: nome do utente, número do processo, médico solicitante, substância ativa, esquema de tratamento, duração do tratamento, indicação terapêutica, história clínica e parecer farmacêutico. É importante ressaltar que no parecer farmacêutico, não consta a opinião do farmacêutico, mas sim todas as informações relevantes recolhidas por este, nomeadamente se existem evidências científicas da pertinência da utilização desse medicamento para aquela indicação terapêutica, assim como se a mesma consta no RCM e no FHNM e se a mesma apresenta Relatório de Avaliação de Financiamento Público.

## **2.2. Aquisição de medicamentos e produtos de saúde**

Após a seleção dos produtos a serem adquiridos pelo hospital, inicia-se o processo de aquisição. Este procedimento exige uma gestão cuidadosa e estratégica, de forma a garantir a disponibilidade adequada dos produtos, evitando tanto a escassez quanto a acumulação excessiva dos mesmos. Assim, aquando da aquisição de determinado medicamento, é necessário considerar estimativas de consumo e avaliar e atualizar continuamente indicadores, como o “stock máximo e mínimo” ou a “quantidade a adquirir”, além de estabelecer um stock teórico de medicamentos em cada serviço, com a ajuda do software SGIM.

Um outro critério a ter em conta na aquisição é a análise ABC, uma ferramenta útil na gestão de stocks, que classifica e separa os artigos em grupos, de acordo com o seu valor monetário ou histórico de consumos. Sendo assim, os produtos de classe A, engloba produtos de elevado valor monetário, 80%, representando apenas 20% do número total de artigos presentes no armazém dos SF. De classe B, produtos que representam 15% do valor monetário e cerca de 20 a 25% das existências, e classe C com apenas 5 a 10% do valor monetário, mas constituindo a maioria dos artigos armazenados nos SF, 60 a 65%. Esta classificação, permite identificar os produtos que de uma forma geral necessitam de uma gestão de stock mais cautelosa (classe A), tendo em conta o peso orçamental que este pode causar na instituição.

Feita toda esta análise, a aquisição do produto poderá ser realizada, através da elaboração de pedidos de compra ao SLH com base na lista de artigos que estão abaixo do ponto de encomenda. Este pedido de aquisição pode ser realizado por diversos procedimentos, incluindo: aquisição centralizada pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS) e publicada em Catálogo de Aprovisionamento Público (CPAs); consultas conforme os CPAs; concursos limitados; consultas diretas com fornecedores; ou compras urgentes a fornecedores locais. Cada método é escolhido com base em critérios de eficiência, custo e urgência, garantindo que os medicamentos estejam sempre disponíveis quando necessários.

Assim, durante o meu estágio neste setor, compreendi como é essencial prever as necessidades do hospital e ajustar rapidamente os pedidos para evitar interrupções no cuidado aos utentes. Essa capacidade de adaptação garante que a logística seja eficaz, assegurando um atendimento contínuo, contribuindo de forma significativa para a qualidade dos serviços prestados.

### **2.2.1. Autorização de Utilização Excepcional**

Em casos muito específicos, os SF podem ainda adquirir medicamentos através da Autorização de Utilização Excepcional de medicamentos (AUE). Estes casos são restritos para medicamentos que já obtiveram AIM, mas que só poderiam ser utilizados pelos hospitais do SNS após conclusão positiva do respetivo processo de avaliação prévia hospitalar. Contudo, sempre que se verifique a ausência de alternativa terapêutica em que o utente corra o risco imediato de vida ou de sofrer complicações graves, os hospitais do SNS podem requerer ao INFARMED autorização para utilização do medicamento, antes da finalização do processo de avaliação (3). Os pedidos de AUE são submetidos ao INFARMED pelo diretor clínico, após parecer positivo da CFT. Estes pedidos têm de ser justificados detalhadamente com referências bibliográficas e informações pertinentes sobre o utente, que apoiam a necessidade do uso do medicamento. A decisão final sobre a aprovação ou não do medicamento é da responsabilidade do INFARMED, que delibera com base na análise do caso. Quando é concedida uma autorização, esta é encaminhada pelos SF ao laboratório responsável pelo medicamento, que se encarrega de fornecer o medicamento.

### **2.3. Receção de Produtos aos Serviços Farmacêuticos**

A receção é o processo de verificação e registo dos produtos adquiridos, estando a mesma sob a responsabilidade do SLH. No ato da receção, um técnico dos SLH, confronta a guia de remessa com a nota de encomenda e elabora um guia de receção. Produtos com validade inferior a 6 meses, só deverão ser rececionados se houver indicação do Farmacêutico responsável pela aquisição ou pelo diretor do serviço, tendo em conta o estudo da sua viabilidade, de forma a evitar desperdícios e assegurar que os produtos possam ser utilizados dentro do prazo adequado, otimizando recursos.

Posteriormente os produtos são encaminhados para os SF, onde serão conferidos. A conferência dos produtos ocorre numa área próxima ao armazém central, com acesso direto ao exterior e é realizada por um TSDT. Esta foi uma das tarefas que tive a oportunidade de acompanhar, durante o estágio. Este local é equipado com uma bancada, um frigorífico, onde ficam armazenados temporariamente os produtos de frio, que aguardam conferência, e um conjunto de prateleiras destinadas a medicamentos citotóxicos, que são mantidos segregados dos restantes. Os medicamentos inflamáveis são colocados imediatamente no armazém onde são armazenados, e conferidos com prioridade.

Durante a conferência, é necessário inserir o número da Nota de Encomenda, a data e o número da fatura ou da guia de remessa. No caso de medicamentos, a receção é realizada através de uma leitura ótica do código QR, com ligação à plataforma MVO da Associação Portuguesa de Verificação de Medicamentos, a fim de evitar a entrada de medicamentos falsificados no circuito. Já para outros produtos de saúde ou medicamentos sem código QR, a introdução é feita manualmente através do código CNP, verificado o lote, a validade e a quantidade. É igualmente necessário observar que os medicamentos hemoderivados devem ser acompanhados por boletins de análise e certificados de liberação emitidos pelo INFARMED no momento da receção e conferência.

#### **2.4. Armazenamento**

Após a receção e conferência dos produtos, estes seguem para armazenamento, para espaços que garantam as condições ideais de conservação. Para o efeito, os SF são compostos por várias unidades de armazenamento, incluindo o armazém central, que comporta a maioria dos produtos que não necessitam de condições especiais de armazenamento, o armazém de grandes volumes e desinfetantes, o armazém de produtos inflamáveis, o armazém da dose unitária, as câmaras frigoríficas, o cofre com dupla fechadura, para estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas, o armazém das matérias primas e ainda, os armazéns de reserva, destinado a produtos cujo volume total não permite o acondicionamento no espaço próprio.

Os produtos são então armazenados por um Assistente Operacional (AO) nos respetivos armazéns, organizados por ordem alfabética de DCI, ordem crescente de dosagem e pela regra FEFO.

Para reduzir erros relacionados aos medicamentos, os SF implementaram várias estratégias de distinção durante o seu armazenamento. No caso dos medicamentos LASA (Look-Alike, Sound-Alike), que apresentam semelhança fonética ou escrita, utiliza-se a inserção de letras maiúsculas para destacar partes do nome, ajudando a diferenciá-los visualmente (4). Medicamentos disponíveis em diferentes dosagens são identificados por um código de cores: verde para a dosagem mais baixa, amarelo para a intermédia e vermelho para a mais alta, facilitando a identificação rápida. Embalagens semelhantes são sinalizadas com um aviso STOP, indicando "Medicamentos com embalagens idênticas", para alertar sobre o risco de confusão. Enquanto medicamentos de elevado risco são assinalados com um símbolo de perigo, acompanhados da indicação "Medicamento

Potencialmente Perigoso", de forma a destacar a necessidade de um manuseamento cuidadoso.

Essas medidas ajudam a garantir que o armazenamento seja seguro e eficiente, minimizando riscos e melhorando a segurança no uso dos medicamentos.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de acompanhar durante dois dias, um TSDT no seu trabalho realizado no armazém.

## **2.5. Controlo de Stocks e controlo de prazos de Validade**

Como referido, os SF são compostos por diversos armazéns cujo stock necessita de ser auditado regularmente através do cruzamento entre os dados colhidos presencialmente e os fornecidos pela aplicação informática. Caso existam discrepâncias, é responsabilidade do Farmacêutico afeto à Logística analisar e discutir as potenciais causas.

Para além da quantidade, é realizado também um rigoroso controlo dos prazos de validade, com o intuito de evitar o desperdício. Deste modo, mensalmente é emitida uma lista dos medicamentos cuja validade expira num período de 4 meses. Inicialmente, deve-se verificar a existência dos produtos numa visita ao armazém, e, caso confirmada, averiguar se podem ser escoados noutra serviço, contatar o fornecedor ou mesmo outros hospitais.

No final do mês, são retirados todos os produtos cuja validade já caducou e transferidos para o armazém de quarentena, aguardando instrução de devolução ou abate.

## **2.6. Distribuição**

A distribuição de medicamentos engloba um conjunto de procedimentos que vão desde a dispensa nos SF até à entrega aos utentes nos vários serviços de saúde do hospital. Este processo visa assegurar a disponibilidade adequada, oportuna e segura dos medicamentos, obedecendo a rigorosos padrões de controlo de qualidade e segurança.

A distribuição para os serviços é realizada a partir do armazém central podendo ocorrer de várias formas: através do sistema tradicional ou clássico, reposição de stocks nivelados ou pelo sistema semiautomático *Pyxis*<sup>TM</sup>.

No sistema tradicional ou clássico de distribuição, os serviços clínicos efetuam requisições eletrónicas de medicamentos e produtos de saúde com base numa listagem de

stock pré-definida. Estas requisições são enviadas ao armazém central dos SF, onde o pessoal do armazém separa e entrega os itens solicitados de acordo com a lista de produtos requeridos e as suas quantidades. Cada serviço clínico tem dias específicos designados para realizar os seus pedidos ao armazém. Os pedidos realizados até às 14 horas são entregues no próprio dia por um AO, caso os pedidos sejam efetuados após esse horário, a entrega é realizada no dia seguinte, à exceção de pedidos urgentes, que são tratados com prioridade.

A reposição de stocks nivelados é um método de distribuição, que mantém os stocks em níveis predefinidos. Este processo pode envolver o carregamento e a troca de carros com stocks predefinidos ou a reposição dos stocks existentes diretamente nos Serviços Clínicos. O objetivo deste sistema é assegurar a manutenção constante de medicamentos e produtos de saúde, prevenindo ruturas de stock e garantindo a disponibilidade contínua dos itens sem a necessidade de pedidos frequentes.

Os serviços que utilizam troca de carros são a Unidade de Cirurgia de Ambulatório, a Neonatologia, a Urgência Obstétrica, a Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), a Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER), a Urgência Pediátrica e a Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC). Todos estes serviços dispõem de apenas um carro, há exceção dos serviços de UAVC e Urgência, que dispõem de dois carros, um presente no Serviço Clínico e outro, já preparado, armazenado nos SF. Nos dias e horários definidos, os carros são transportados até à farmácia hospitalar por um AO do seu SC respetivo, onde se verifica quais os produtos que ainda estão disponíveis e quais necessitam de reposição.

Como já referido, outro modo de reposição por stocks nivelados é a verificação dos stocks existentes em cada serviço. Nesta situação, o TSDT desloca-se a cada serviço clínico, e efetua a contagem de toda a medicação em stock. Em cada prateleira ou gaveta está registado a quantidade que esta deve conter e um código de barras. Se o stock for inferior ao mencionado na gaveta, deve ser lido o código de barras com um equipamento PDA (Personal Digital Assistant), registando o número de unidades atual. Este sistema tem a vantagem, de calcular automaticamente a quantidade necessária para voltar a atingir o stock nivelado para aquele produto. Posto isto, é impresso um documento com todos os produtos em falta, que o TSDT irá recolher e repor no serviço determinado.

O sistema Pyxis™ é um método semiautomático avançado para a distribuição e gestão de medicamentos. Este sistema informatizado armazena, controla e dispensa medicamentos automaticamente, proporciona, um controlo rigoroso dos medicamentos dispensados, reduzindo erros e facilitando o rastreamento dos mesmos.

Este sistema encontra-se nos serviços de Urgência Geral, Urgência Pediátrica, Bloco Operatório e Urgência de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD). A reposição dos

medicamentos neste sistema é efetuada em dias específicos, de acordo com os stocks máximos definidos no sistema para cada medicamento. No dia de reposição de stock na estação *Pyxis™*, é gerada uma lista automaticamente dos medicamentos em falta, que são então preparados e transportados para os serviços. Ao chegar ao serviço, o TSDT realiza login no sistema através da sua impressão digital. Seguidamente este deve escrever o nome dos medicamentos em falta e automaticamente, o sistema irá abrir, uma por uma, todas as gavetas correspondentes ao armazenamento daquela medicação. Antes de repor as unidades, o TSDT, deve confrontar o stock real do equipamento, com o indicado informaticamente pelo sistema, e atualizar a quantidade se a mesma for discrepante. Posto isto o stock é então repostado.

## **2.7. Circuitos Especiais de Medicamentos**

### **2.7.1. Medicamentos Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas**

A distribuição de medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas requer um protocolo especial devido às suas características, estabelecendo assim um circuito especial de distribuição. O armazenamento destes medicamentos é realizado de forma segregada dos outros, com medidas de controlo de acesso restrito (5). Nos serviços, o controlo é realizado através dos sistemas *Pyxis™*, enquanto nos SF os medicamentos são guardados num cofre com dupla fechadura, permitido apenas acesso aos farmacêuticos dos SF. Como tal, cabe ao farmacêutico o armazenamento, reposição e dispensa destes medicamentos. A dispensa destas substâncias é registada informaticamente, ou mediante apresentação do registo de administração realizado em impresso próprio, designado por “Anexo X” (6). cada página do Anexo X pode incluir registos de administração de diferentes utentes, mas de apenas uma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem.

### **2.7.2. Medicamentos Hemoderivados**

Medicamentos Hemoderivados são produtos obtidos através do processamento de sangue humano ou dos seus componentes. Estes incluem fatores de coagulação, imunoglobulinas, albuminas, entre outros e são utilizados para tratar condições como hemofilias e imunodeficiências (7).

De acordo com o despacho 1051/2000, de 14 de setembro, é obrigatório que todos os atos relacionados com a requisição clínica, distribuição e administração desses medicamentos sejam documentados num formulário específico (8). Esta exigência visa facilitar a identificação de possíveis relações de causalidade entre a administração desses medicamentos e a eventual detecção de doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue.

O formulário possui duas vias: "Via farmácia" e "Via serviço" e é composto por quatro quadros: o "Quadro A", que identifica o utente e o médico, o "Quadro B", que regista o medicamento, dose e justificação, o "Quadro C", que inclui o número de cedência, nome do medicamento, lote, laboratório e o Certificado de Autorização de Utilização do Lote do INFARMED e, por fim, o "Quadro D", que é utilizado para registar informações adicionais relevantes ao processo, como observações sobre a administração ou eventuais reações adversas.

No final, o formulário é assinado pelo requisitante e pelo farmacêutico que efetuou a dispensa, e o medicamento etiquetado com os dados do utente, de acordo com a prescrição médica.

### **3. Setor de Farmacotecnia**

O setor de Farmacotecnia dos SF desempenha um papel crucial na produção e manipulação de medicamentos no hospital. Este setor está organizado em três áreas distintas, de acordo com o tipo de medicamento a ser produzido: uma sala dedicada a formulações estéreis, um laboratório para manipulados não estéreis e uma área destinada à reembalagem de formas farmacêuticas orais sólidas. A equipa é composta por duas farmacêuticas e uma TSDT alocadas ao serviço. Recentemente integrou a equipa também uma Farmacêutica Residente.

#### **3.1. Preparação e Controlo de qualidade de soluções estéreis e nutrição parentérica**

As preparações de medicamentos estéreis e de nutrição parentérica exigem rigorosos padrões de assepsia e esterilidade. Para isso, são utilizados dois sistemas modulares de salas Misterium, cada um projetado para as necessidades específicas de proteção e segurança da preparação e do operador. Cada sala é equipada por uma

antecâmara, onde o operador se equipa com todo o equipamento individual e onde realiza o processo de desinfecção das mãos, e por uma sala de preparação.

A Sala Misterium 1 é utilizada para preparar estéreis de baixo risco e bolsas de nutrição parentérica, equipada com uma câmara de fluxo de ar horizontal e filtro HEPA, que garantem proteção microbiológica do produto.

A Sala Misterium 2 é dedicada à preparação de medicamentos citotóxicos e possui uma câmara de fluxo de ar laminar vertical de classe II, tipo B, com dois filtros HEPA, que oferecem proteção, tanto ao operador, quanto à preparação.

Antes de qualquer manipulação, as câmaras devem estar em funcionamento durante pelo menos 30 minutos e tanto a temperatura como a pressão devem ser registadas. No momento do registo, é essencial garantir que a temperatura de ambas as câmaras esteja abaixo dos 25°C. No caso da câmara destinada à preparação de citotóxicos, a pressão na antecâmara deve ser superior a 1 mmH<sub>2</sub>O, enquanto na sala de preparação deve ser inferior a 0 mmH<sub>2</sub>O. Já na câmara utilizada para a preparação de medicamentos estéreis e nutrição parentérica, a pressão da antecâmara deve estar entre 1 e 2 mmH<sub>2</sub>O, e na sala de preparação entre 3 e 4 mmH<sub>2</sub>O.

A desinfecção das câmaras deve ocorrer sempre antes e depois da manipulação, seguindo o movimento de dentro para fora, da zona mais contaminada para a menos contaminada. A entrada de todo o tipo de material é realizada através de um transfer de dupla porta. Quando a porta externa está aberta, a interna deve permanecer fechada, e vice-versa, para não perturbar o sistema de pressão de ar. Qualquer produto, antes de entrar no transfer, deve ser pulverizado com álcool etílico a 70%. Para a comunicação externa, o manipulador pode usar uma membrana de comunicação.

No final de todas as preparações, a sala deverá manter a câmara em funcionamento por um período mínimo de 20 minutos e só depois ser limpa por um AO.

Fora das salas, no exterior dos sistemas modulares, há uma área equipada com uma secretária e três computadores, utilizados pelos farmacêuticos na validação das prescrições. Encontram-se ainda áreas de apoio, como uma área de documentação, uma área de armazenamento e uma área para resíduos (9).

Neste espaço, está também disponível um kit de derrames para lidar com acidentes envolvendo citotóxicos, que inclui equipamentos de proteção individual (EPIs), como luvas, toucas, máscaras FP2, óculos de segurança, batas com reforço e proteção para calçado e, ainda, materiais para demarcação da área afetada, materiais absorventes, pinças e pás, solução de irrigação de NaCl 0,9%, agentes de descontaminação e sacos plásticos vermelhos

para descarte. Após qualquer derrame, o kit deve ser reabastecido imediatamente e o incidente registado num formulário específico e comunicado ao serviço de segurança no trabalho.

Após um incidente de derrame, o kit deve ser imediatamente reabastecido e o evento deve ser registado em um formulário próprio e notificado ao serviço de segurança no trabalho.

### **3.2. Preparação de medicamentos citotóxicos**

No âmbito dos tratamentos oncológicos, a ULSCB dispõe de um Hospital de Dia, onde os utentes recebem os tratamentos que necessitam de intervenção de um profissional de saúde, como aqueles administrados por via intravenosa. Ao chegar ao serviço, os utentes agendados para tratamento realizam exames para determinar os parâmetros bioquímicos, permitindo aos médicos avaliar a progressão da doença e a elegibilidade para o próximo ciclo de tratamento. Se os parâmetros forem adequados, o médico procede à prescrição, que é confirmada pela equipa de enfermagem aos SF. Posto isto, o farmacêutico analisa a prescrição, de acordo com as informações detalhadas sobre o utente, como o nome, o número do processo, a idade, o diagnóstico, o peso, a altura, a área de superfície corporal, os níveis e a clearance de creatinina e confirma e valida, a dosagem e o dia do ciclo. Para apoiar a gestão da informação, o sistema informático calcula automaticamente a dose de medicamento a ser administrada, com base nos parâmetros individuais de cada utente. Contudo, para garantir maior rigor e segurança, os farmacêuticos realizam verificações manuais dos cálculos realizados pelo sistema em pacientes que iniciam o primeiro ciclo de um tratamento.

Seguidamente, após a validação, o sistema informático gera a ficha de produção, que inclui o ciclo, os dados de identificação do utente, o protocolo prescrito e a sua periodicidade, a descrição detalhada da medicação a ser preparada, nomeadamente a via de administração, o nome e o volume do solvente utilizado para a diluição do citotóxico, o tempo de administração e, em caso de múltiplos fármacos, a sequência de administração. Os medicamentos e soluções de diluição são introduzidas no sistema por lote, permitindo, deste modo, uma monitorização com mais rigor deste tipo de preparações.

Para cada preparação, é impresso um rótulo que destaca que se trata de um medicamento citotóxico. Idealmente esta informação deveria ser escrita a vermelho, no entanto nos SF é sublinhada a fluorescente. As informações do rótulo devem ser validadas

com a ficha de produção antes do início das preparações, para evitar erros, visto que apenas os rótulos e todo o material a utilizar, são introduzidos no transfer.

O operador deve higienizar as mãos e equipar-se devidamente na antecâmara com todos os EPIs necessários: touca, máscara FP2, cobre pés, bata esterilizada e luvas de latex reforçadas, antivíricas e antibacterianas.

Durante a manipulação, devem ser tomadas todas as medidas possíveis de segurança de modo a evitar contaminações, como não reutilizar seringas, agulhas e spikes em diferentes citotóxicos, utilizar conexões luer-lock sempre que possível e garantir que o volume aspirado não exceda  $\frac{3}{4}$  da capacidade total da seringa. Na manipulação, são utilizados sistemas Tevadaptor como adaptadores de frascos dos medicamentos, permitindo um prazo de validade de até 7 dias após a abertura, exceto para medicamentos picados com agulhas ou reconstituídos. Estes remanescentes devem ser registados num Excel, onde conste a data de abertura, o lote e o prazo limite de utilização. Não é aconselhável usar medicamentos de lotes diferentes numa mesma preparação devido à dificuldade de rastrear reações adversas. Os remanescentes que necessitem de refrigeração ficam armazenados na câmara frigorífica, enquanto os outros ficam dentro da câmara.

Todos os materiais cortantes e frascos de medicamentos devem ser descartados num contentor amarelo rígido dentro da câmara para posterior inceneração.

Após a preparação, todos os medicamentos devem ser identificados com sinalética de aviso, adotada pelo setor de Farmacotecnia, de acordo com o grau de perigosidade, como "Medicamento Citotóxico", "Citotóxico Irritante" e "Citotóxico Vesicante", para alertar a equipa de enfermagem, aquando da manipulação, ou pela necessidade de intervir em caso de derrame.

Por fim, as preparações são acondicionadas por utente, num saco de transporte de citotóxico e prevenção de derrames, e transportados numa maleta hermética com termoacumuladores de frio até ao serviço onde serão administradas.

Durante o meu estágio, fui responsável por realizar todo o tipo de tarefas de auxílio à preparação e acondicionamento de medicamentos citotóxicos, nomeadamente a recolha dos materiais e substâncias à sua manipulação, a validação dos rótulos, a troca de tabuleiros no Transfer, a identificação e o acondicionamento do medicamento final.

### **3.3. Bolsas de Nutrição Parentérica**

As bolsas de nutrição parentérica são utilizadas para fornecer alimentação intravenosa a utentes que não conseguem utilizar o trato digestivo para nutrição. Estas podem ser classificadas, de acordo com a via de administração, em bolsas periféricas ou centrais. Uma diferença evidente entre estes tipos de bolsas é a osmolaridade, que é significativamente mais elevada nas bolsas centrais.

Após a prescrição da bolsa pelo médico, o farmacêutico precede á sua validação, recolha de todo o material, introduz o mesmo no sistema por lote e imprime dois rótulos, um que irá identificar a bolsa e um segundo que ficará anexado junto à ficha de preparação da mesma. Este rótulo deve identificar devidamente o utente, o médico prescriptor, a via de administração (sublinhado a fluorescente), o prazo de validade e as condições de conservação.

Na ULSCB, são utilizadas bolsas de nutrição parentérica standard, compostas por três compartimentos contendo soluções de glucose, lípidos e aminoácidos. Estas bolsas podem ser suplementadas conforme as necessidades específicas de cada utente, tornando crucial assegurar a compatibilidade entre todos os aditivos a serem adicionados. Os três compartimentos são separados por regiões seladas, que são rompidas durante a preparação para misturar os conteúdos adequadamente. Durante o meu estágio tive a oportunidade de me equipar e preparar com a ajuda da Farmacêutica Residente uma bolsa de Nutrição parentérica para administração central, *NUTRIFLEX OMEGA 56/144 S, da B.Braun*. Iniciei a preparação da bolsa com a reconstituição dos compartimentos de glicose e aminoácidos. Posteriormente, adicionei 10 ml de oligoelementos. Após este passo, incorporei o conteúdo do último compartimento, correspondente aos lípidos. Por fim, reconstituí as vitaminas, que se encontram liofilizadas, utilizando 5 ml de água para injetáveis e adicionei à bolsa. Durante cada uma destas etapas, assegurei uma consistente homogeneização das soluções.

### **3.4. Outros tipos de preparações estéreis**

Para além das bolsas de nutrição parentérica, são também preparados na câmara de fluxo laminar horizontal, outros medicamentos em que é necessária uma maior esterilidade, nomeadamente preparações oftálmicas, como as preparações de atropina, que pelo local de administração assim o exijam, e ainda provas de provocação de alergologia.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de entrar na câmara e ver a preparação de diferentes dosagens de anestésicos pela TSDT afeta à área, nomeadamente de propofol, lidocaína, rocurónio e fentanilo, para serem utilizados nestes testes de provocação de alergologia.

### **3.5. Preparação de fórmulas farmacêutica não estéreis**

A preparação e dispensa de medicamentos manipulados devem ser precedidas por uma prescrição médica, um pedido de um serviço clínico ou requisição de outro setor dos SF. Estas preparações realizam-se no laboratório de Farmacotecnia, organizado em áreas e materiais de uso interno e de uso externo, devidamente etiquetados, de modo a diminuir contaminações entre preparações. O laboratório é equipado com armários para o armazenamento das matérias-primas, organizados conforme as suas incompatibilidades para evitar a mistura de substâncias incompatíveis, além de uma hote e um sistema de purificação de água.

A preparação destas fórmulas farmacêuticas é realizada por um TSDT e validada por um farmacêutico. Embora a preparação não seja estéril, é necessário que o manipulador utilize equipamentos de proteção adequados, incluindo luvas, touca, máscara e bata, para preservar a qualidade da fórmula.

Para cada manipulado, é impressa uma ficha de preparação, onde deve constar a data da preparação, a designação da preparação, a concentração e a quantidade, a fórmula farmacêutica, o nome das matérias-primas e as suas quantidades, o lote, o material e o equipamento, a técnica de preparação, os ensaios de verificação, o material de embalagem, o duplicado do rótulo, o prazo de utilização, as condições de conservação e a bibliografia.

Após a preparação, devem ser realizados ensaios de verificação para cada manipulado finalizado, nomeadamente das características organoléticas, como odor, cor e textura. O valor de pH deve ainda ser determinado para todas as soluções orais e otológicas. Todos os ensaios são registados na ficha de preparação como “conforme” ou “não conforme” e o medicamento é apenas dispensado para o utente se todos os parâmetros estiverem de acordo com o pretendido.

Por fim, todos os produtos devem ser acondicionados, segundo a ficha de preparação, e devidamente rotulados. Devem ainda ser incluídas precauções externas, como "Guardar no Frigorífico" quando necessário, ou indicações de toxicidade, como "Elevada Toxicidade" a vermelho ou "Baixa Toxicidade" a verde, conforme o caso.

No decorrer do estágio, tive a oportunidade de auxiliar a TSĐT na preparação de diversos medicamentos manipulados, nomeadamente a título de exemplo, suspensão de Nistatina e Xarope de Hidrato de Cloral 24%.

### **3.6. Reembalagem de medicamentos orais sólidos**

Reembalar é o ato de acondicionar e rotular novamente um produto acabado.

Na ULSCB, os SF realizam a reembalagem de medicamentos orais sólidos, nomeadamente comprimidos e cápsulas, destinados ao sistema de distribuição individual diária em dose unitária e aos utentes em regime de ambulatório. Este processo é necessário quando a embalagem original não é individualizada, como ocorre com medicamentos acondicionados em frasco multidose ou quando é necessário fracionar os medicamentos para administrar doses menores. O fracionamento e a reembalagem são permitidos apenas se não alterarem as características farmacocinéticas e a liberação do medicamento. Todos os medicamentos têm de ser reembalados em recipientes adequados, de forma a garantir a estanquicidade e a proteção mecânica, da luz e do ar, e a preservar a sua integridade, higiene e atividade farmacológica. A reembalagem deve ser realizada para um medicamento de cada vez para evitar contaminação cruzada, não sendo permitido o manuseamento de outros medicamentos na área de reembalagem durante o processo.

Nos SF, existem três sistemas para a reembalagem: o sistema manual (SM), o sistema semi-automático (MSAR) e o sistema automático (LITREA III®).

O sistema LITREA III® é o sistema mais utilizado no processo de reembalagem, uma vez que permite uma reembalagem mais rápida e em maiores quantidades. Este sistema possui reservatórios de medicamentos individualizados e um sistema de tabuleiros com compartimentos individuais para até 50 unidades, para medicamentos que não se encontrem previamente armazenados no equipamento. Para além do exposto, este sistema imprime diretamente os rótulos nas embalagens, otimizando o procedimento.

O sistema MSAR é um equipamento também organizado via tabuleiros compartimentados e destaca-se por ser o único equipamento que permite a reembalagem de medicamentos fotossensíveis e citotóxicos, graças à capacidade de utilização de mangas opacas.

Por sua vez, o SM é apenas utilizado para pequenas quantidades, em situações esporádicas e para comprimidos efervescentes.

Nos dois últimos sistemas, o rótulo tem de ser impresso no sistema informático, e o processo de identificação realizado manualmente. No rótulo deve constar o nome do medicamento por DCI, a dosagem, a forma farmacêutica, o laboratório, o lote e a validade do medicamento de origem, assim como a identificação do novo lote e da nova validade atribuídos. Após a reembalagem, os medicamentos têm um prazo de validade de 6 meses, salvo se o medicamento de origem tiver uma validade mais curta ou que este possua instruções específicas sobre o período de uso após abertura. No rótulo consta ainda a informação se o medicamento é inteiro ou fracionado (um meio, um terço ou um quarto), utilizando a sinalética do semáforo (vermelho, amarelo, verde), para uma maior distinção e segurança, entre as dosagens. É ainda importante notar que nenhum dos três sistemas permite a reembalagem de medicamentos termolábeis.

Após a reembalagem, todas as unidades são conferidas manualmente pelo farmacêutico, verificando se as informações do rótulo estão de acordo com as da embalagem do medicamento de origem, assim como se o medicamento não sofreu deterioração durante o processo.

### **3.7. Controlo de qualidade**

Para todos os medicamentos preparados e bolsas de nutrição parentérica é necessário realizar um controlo de modo a garantir a qualidade das preparações. Assim para cada preparação deve verificar-se sempre a integridade da embalagem, ausência de partículas em suspensão ou existência de precipitados, separação de fases e também se o medicamento preparado corresponde à prescrição e à informação indicada no rótulo.

#### **3.7.1. Controlo microbiológico**

Todos os medicamentos preparados em salas de fluxo de ar laminar são preparados com a pretensão da sua esterilidade, deste modo, e para garantir a segurança das preparações, são realizados controlos microbiológicos rigorosos em coordenação com o serviço de Patologia Clínica, em ambas as câmaras. Estes controlos abrangem a análise dos produtos, das superfícies e do ar envolvente.

Os produtos são monitorizados semanalmente, por meio de testes a alíquotas de bolsas parentéricas, bem como amostras de soluções de NaCl e água destilada em

preparações feitas em câmaras de fluxo laminar vertical. Estes testes seguem a mesma técnica utilizada para a manipulação de medicamentos citotóxicos.

Além disso, as amostras de superfície são obtidas com zaragatoas em tubo estéril nas paredes da câmara, que são passadas pelas paredes da câmara e em áreas com maior potencial de contaminação.

Por sua vez, o controlo do ar envolve a colheita de amostras em placas de gelose de sangue, que são estrategicamente posicionadas na câmara, no ponto de trabalho e na sala limpa.

O teste das “dedadas” das luvas é também realizado como parte do controlo microbiológico, utilizando placas de gelose para verificar a presença de microrganismos que possam ter sido transferidos durante o manuseamento dos produtos.

Caso algum teste detete a presença de microrganismos, é necessário reforçar a limpeza das salas e realizar novos testes para garantir que a esterilidade do ambiente seja restabelecida.

O controlo microbiológico dos medicamentos manipulados é realizado por uma empresa externa, a Labfit®. Mensalmente, são enviadas três amostras de diferentes medicamentos manipulados, tentando sempre diversificar as amostras em relação ao mês anterior.

### **3.7.2. Objetivos e indicadores de qualidade da Farmacotecnia**

A nível do controlo de qualidade interno da área de farmacotecnia são registados diferentes dados para garantir a eficiência e a conformidade das preparações. No caso da preparação de citotóxicos, são registadas as horas em que a equipa de enfermagem confirma a preparação e, posteriormente, a hora em que os produtos são recebidos pelo enfermeiro no Hospital de Dia. O objetivo é que 95% das preparações apresentem um intervalo de tempo inferior a 2 horas entre a confirmação e a receção.

Além disso, na secção de reembalagem e manipulação de produtos não estéreis, o número de não conformidades é utilizado como um indicador de qualidade. Todos os registos relacionados a essas não conformidades devem ser armazenados num local específico do setor.

## **4. Setor de Distribuição em Ambulatório**

O setor de Distribuição em Ambulatório, é o setor dos SF, que permite uma interação mais direta com os utentes. Este setor encontra-se em funcionamento no hospital da Covilhã de segunda a sexta-feira das 09:00 h às 17:00 h e na extensão do Fundão, segunda e quinta-feira das 10:00 h às 13:00 h e das 14:00 h às 16:00 h, proporcionando maior comodidade aos residentes dessa área de residência.

A equipa deste setor é composta por três farmacêuticas, que se articulam entre os dois hospitais.

### **4.1. Dispensa de medicamentos em regime ambulatório**

A dispensa de medicamentos na farmácia hospitalar, no sector de ambulatório, é um serviço que visa a dispensa gratuita de medicamentos a doentes em determinadas condições. Este procedimento abrange utentes que não estão internados, mas que necessitam de acompanhamento e tratamento contínuo, como aqueles provenientes de consultas externas, hospital de dia, utentes no momento da alta hospitalar e em casos excecionais utentes atendidos no Serviço de Urgência.

O espaço físico do ambulatório, é composto por uma sala, que permite o acesso direto aos utentes, equipada por três secretárias com um computador cada e uma zona de arquivo. A sala está também equipada com duas câmaras frigoríficas, um cofre para psicofármacos e outro para hemoderivados e antivirais, e ainda por dois armários que armazenam os restantes medicamentos dispensados pelo setor. Este espaço conta também com um equipamento de dispensa semiautomático, o *Consis*, que visa agilizar o processo de dispensa e reduzir erros.

As patologias abrangidas pela dispensa no hospital em regime de ambulatório podem ser regulamentadas pela legislação, como é o caso de doenças do foro oncológico, insuficiência renal crónica, síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), esclerose múltipla e lateral amiotrófica, hepatite C, tuberculose, ... e ainda medicação de planeamento familiar e antipsicóticos simples para administração oral e intramuscular. Porém, podem também ser dispensados medicamentos que não se encontram na legislação, mas que foram aprovados pelo conselho de administração do hospital, como é o caso de medicamentos para a hipertensão pulmonar, hepatite B, osteoporose grave e transplantados hepáticos e do intestino.

A dispensa da medicação no serviço de ambulatório requer sempre uma receita médica, onde devem constar informações como a identificação do utente e do médico, a DCI, a dose, a frequência e, ainda, a duração prevista do tratamento. Após a prescrição e de acordo com as necessidades do utente, o próprio, um cuidador, um familiar ou alguém de confiança do mesmo, poderá dirigir-se à farmácia para o levantamento da medicação. De ressaltar, que a primeira dispensa deve ser sempre realizada ao próprio, para garantir que este recebe todas as orientações necessárias sobre o tratamento que irá iniciar, e que na mesma este deve trazer toda a medicação que está a tomar, para que o farmacêutico possa verificar possíveis interações.

Aquando da dispensa, a medicação é imputada por lote e preparada para a duração do tratamento previsto. No entanto, para tratamentos de longa duração, o fornecimento é parcelado em 1, 2 ou 3 meses, tendo sempre em atenção a data da próxima consulta. A medicação não deve ser dispensada para além da data da consulta, para permitir ajustes baseados na reavaliação do utente pela equipa médica.

O farmacêutico deve ainda facultar informações pertinentes sobre o tratamento, podendo recorrer a informação escrita, como folhetos informativos, ou ilustrativa, como pictogramas. Os folhetos informativos têm por base o RCM de cada medicamento e incluem detalhes sobre condições de administração, possíveis efeitos adversos, condições de armazenamento, precauções e contraindicações. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de realizar um folheto informativo para o Juluca® (Dolutegravir + Rilpivirina), um medicamento utilizado na terapêutica antirretroviral, recentemente introduzido na ULSCB.

Os utentes devem ainda ser consciencializados para o custo da terapêutica, sobre a importância do cumprimento do plano farmacoterapêutico (adesão à terapêutica), sobre as principais consequências do não cumprimento do mesmo, sobre a necessidade de monitorizar os potenciais efeitos adversos e de reportá-los aos profissionais de saúde responsáveis pelo seu tratamento. Deverá também ser informado acerca das consequências ou ações em caso de perda ou roubo dos medicamentos e produtos de saúde dispensados (10), comprometendo-se a utilizar, transportar e armazenar a medicação em condições adequadas, sendo que para tal deve assinar um termo de responsabilidade.

#### **4.2. Seguimento Farmacoterapêutico**

O seguimento farmacoterapêutico é uma tarefa essencial do farmacêutico, cujo objetivo é avaliar a adesão à terapêutica e monitorizar o stock disponível, garantindo assim

a continuidade do tratamento. Este seguimento e monitorização é especialmente rigoroso para fármacos destinados ao tratamento de Esclerose Múltipla, SIDA, Hepatite B, Hepatite C, Tuberculose, Esclerose Lateral Amiotrófica, bem como para medicamentos biológicos e psicofármacos. Assim, este seguimento permite uma monitorização mais rigorosa de patologias crónicas, com uma janela terapêutica estreita, que possam causar efeitos adversos graves ou frequentes e de fármacos com elevado valor económico.

O seguimento dos utentes é registado num documento Excel, no qual se anota o dia em que o utente iniciou o tratamento e de acordo com um código de cores, é também registado quando está previsto o próximo levantamento da medicação, assim como se o utente levanta a medicação na Covilhã ou no Fundão. Durante o meu estágio no setor de ambulatório, realizei diariamente este seguimento, garantindo que todas as informações relevantes fossem atualizadas e monitorizadas adequadamente.

#### **4.3. Preparação da medicação para hospital de dia e Visita Domiciliária**

De modo a agilizar o processo de dispensa da medicação, os tratamentos realizados nos hospitais de dia da Covilhã, Fundão e do departamento de Psiquiatria são todos calendarizados. A equipa de enfermagem emite uma lista com os utentes agendados e a medicação necessária para o tratamento de cada dia. O farmacêutico acessa à prescrição do utente, confirma o tratamento e a dosagem adequada e procede à saída da medicação. É importante ressaltar que a imputação da medicação deve ser sempre realizada através do lote correspondente e que a preparação deve ser sempre feita com pelo menos um dia de antecedência, para que o utente não precise esperar pela preparação no dia do tratamento.

O departamento de Psiquiatria, além de dispor de uma unidade de hospital de Dia, realiza também visitas domiciliares semanais às segundas-feiras para utentes impossibilitados de se deslocarem até ao hospital. A preparação da medicação para estas visitas é feita de maneira semelhante à dos tratamentos do hospital de dia.

Durante o meu estágio, frequentemente fui responsável por preparar e acondicionar a medicação para os Hospitais de Dia agendados, assim como para as Visitas Domiciliárias, sendo que, após a preparação, esta era sempre confirmada e validada por uma farmacêutica da área.

## **5. Setor de Distribuição de Dose Unitária**

O setor de Distribuição em Dose Unitária dos SF desempenha um papel crucial na validação e preparação da medicação em ambiente hospitalar. Este setor está organizado em duas áreas, uma sala de validação, pela qual são responsáveis 3 farmacêuticos, e por uma sala de preparação, onde operam AOs e TSDTs, afetos à área.

### **5.1. Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos**

A distribuição em dose unitária caracteriza-se por uma distribuição diária de medicamentos, em dose individual (unitária), para um período de 24 horas, aos serviços clínicos do hospital, até as 19h de cada dia útil e até às 17h aos fins de semana. A distribuição por dose unitária permite que o farmacêutico desempenhe um papel ativo na farmacoterapia, uma vez que é responsável pela interpretação e validação das prescrições médicas diárias. Este sistema visa aumentar a segurança durante o circuito do medicamento, diminuir o risco de interações, racionalizar melhor a terapêutica medicamentosa e reduzir o tempo e o trabalho dos enfermeiros destinados à gestão e preparação de medicamentos, permitindo-lhes um maior tempo para se dedicarem ao utente.

O processo inicia-se com uma prescrição médica. Esta prescrição gera um registo individualizado e informatizado da medicação que cada utente recebe durante o seu internamento, permitindo a monitorização contínua da terapêutica. O registo poderá conter informações adicionais pertinentes, como o diagnóstico e a presença de comorbilidades. Após a prescrição, cabe ao farmacêutico proceder à validação da medicação, verificando a ausência de interações medicamentosas graves, alergias, duplicações, doses, vias e frequência de administração, bem como justificações adequadas para o uso de antibióticos restritos, entre outros potenciais erros. Finda a validação, o farmacêutico imprime o mapa de distribuição de cada serviço de internamento e envia-o para o sistema semiautomático Kardex®.

O Kardex® é um equipamento que funciona através do movimento rotativo de prateleiras, constituídas por várias gavetas, em que cada uma delas possui um medicamento distinto. De acordo com a informação que constam nos mapas de distribuição de cada serviço clínico, a máquina emite uma luz que sinaliza a gaveta onde se encontra o medicamento prescrito. O AO ou TSDT retira o medicamento e coloca-o na gaveta da cassetete do serviço, identificada devidamente com o nome do utente, número do processo, serviço

clínico, cama e subdividida de acordo com as possíveis tomadas diárias. No caso de serem identificados dois nomes idênticos, é colocada uma etiqueta de alerta "NOMES IDÊNTICOS" para evitar trocas de medicação nas enfermarias. Em casos de rotura de stock, é colocada uma etiqueta no interior da gaveta, de modo a informar o serviço. Medicamentos ou outros produtos que não constem no stock do equipamento, são colocados manualmente pelos profissionais, estando armazenados por ordem alfabética num armário nesse mesmo armazém. A medicação que não cabe na gaveta é enviada junto com a cassete, mas numa outra caixa, devidamente identificada com o serviço e com as mesmas informações presentes na gaveta. A preparação da medicação é sempre posteriormente verificada por um TSDT antes de ser entregue no respetivo serviço clínico.

Podem ainda ser realizados pedidos urgentes pelo médico, que são normalmente medicamentos necessário de imediato nos serviços. Estes tipos de prescrições têm prioridade na validação e na preparação. Para garantir uma entrega rápida, muitas vezes é utilizado o sistema de vácuo. No entanto, determinados medicamentos não podem ser enviados pelo vácuo, pelo que um auxiliar do serviço terá de se deslocar aos SF para a entrega. Estes medicamentos incluem os medicamentos que possam sofrer alterações físico-químicas, como os à base de proteínas, as emulsões, os medicamentos com a indicação do fabricante de "Não Agitar", preparações de Nutrição, como leites, suplementos e bolsas de nutrição parentérica, os medicamentos termolábeis, os medicamentos que provoquem risco ocupacional (citotóxicos e químicos perigosos), os medicamentos hemoderivados, os aerossóis (com mais de 70 mL), os produtos de vidro (à exceção de ampolas) e os produtos com dimensões superiores a 500 mL.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de acompanhar o trabalho do farmacêutico na validação de prescrições e na análise das mesmas, proporcionando uma compreensão prática e detalhada do processo de distribuição em dose unitária.

## **5.2. Reconciliação terapêutica**

Na admissão de um utente no serviço de internamento da ULSCB, a reconciliação terapêutica é um processo essencial. Este processo envolve a revisão da terapêutica para garantir que seja a mais adequada à sua condição clínica, ajustada às suas condições fisiológicas, como função renal, hepática e cardíaca. Para isso, é essencial analisar a história clínica do utente, identificar a causa principal do internamento e comparar a medicação utilizada em domicílio com a que foi instituída durante o internamento, identificando possíveis problemas relacionados com a medicação, como duplicações e omissões. Estas

informações são registadas num ficheiro Excel e partilhadas com todos os farmacêuticos do serviço. Em casos de dúvida, o farmacêutico entra em contato com o médico para discutir a situação e, juntos, determinarem a melhor abordagem para o utente.

Enquanto estagiária neste setor, tive a oportunidade de realizar várias reconciliações terapêuticas, sendo que cada uma delas era sempre verificada por um farmacêutico afeto à área.

### **5.3. Medicamentos administrados por sonda nasogástrica**

A administração de medicamentos por sonda requer cuidados acrescidos, especialmente devido ao risco de obstrução da mesma, o que frequentemente implica a manipulação dos medicamentos. Como tal, o farmacêutico tem a particular função de analisar as formas farmacêuticas orais sólidas de cada regime terapêutico, para determinar se são adequadas para esta via de administração. Todos os dias são emitidas listagens dos utentes que se encontram internados com sonda nasogástrica (SNG) e com Gastrostomia Endoscópica Percutânea (PEG), e cada caso é analisado individualmente. Assim, o farmacêutico revê toda a medicação desses utentes, verificando a presença de incompatibilidades na sua administração, como o é o caso de medicamentos gastro-resistentes ou de libertação modificada, que não podem ser triturados sem que haja perda das suas propriedades farmacoterapêuticas. Se estas incompatibilidades forem identificadas, o farmacêutico deve comunicar essas informações ao médico, sugerindo alternativas, como por exemplo alteração da forma farmacêutica. Além disso, o farmacêutico fornece informações e orientações aos enfermeiros sobre a preparação adequada da medicação a ser administrada por esta via.

Durante o meu estágio, era incumbida diariamente de realizar esta tarefa logo pela manhã, garantindo a análise minuciosa das medicações e a adequada comunicação de qualquer incompatibilidade encontrada.

### **5.4. Visitas médicas**

A Farmácia Clínica é um ramo da farmácia que se dedica à prestação direta de cuidados aos utentes, com o objetivo de otimizar o uso de medicamentos e promover a saúde e o bem-estar. Este campo envolve uma colaboração estreita com a equipa médica para

personalizar as terapias medicamentosa, monitorizar a eficácia e segurança dos tratamentos e fornecer educação aos utentes sobre o uso correto dos medicamentos.

Neste contexto, são realizadas nos diversos serviços de internamento, visitas clínicas, onde se reúnem profissionais de saúde de diferentes áreas, nomeadamente médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, nutricionistas, assistentes sociais, ... e farmacêuticos. O objetivo dessas visitas é discutir o estado de saúde do utente e identificar como cada profissional pode contribuir para a melhoria do tratamento e do bem-estar do utente.

Antes da visita, o farmacêutico deve recolher todas as informações acerca do utente, nomeadamente a história clínica, as análises e a medicação, de modo a poder contribuir eficazmente na otimização da terapêutica.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de assistir a duas visitas clínicas: uma na área de Gastroenterologia, realizada à cabeceira do utente, e outra no serviço de UAVC, realizada em sala de reunião. Nessas ocasiões, tive a responsabilidade de auxiliar na pesquisa e organização das informações necessárias antes das visitas.

## **5.5. Farmacovigilância**

A farmacovigilância consiste num conjunto de atividades para a deteção, registo e avaliação de reações adversas, com o objetivo de determinar a incidência, gravidade e relação causal com os medicamentos e garantir a sua segurança (11). Deste modo, na ULSCB, a farmacovigilância é uma das tarefas inerentes aos SF. Em casos de suspeita de uma RAM, o farmacêutico deve notificá-la ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), podendo a notificação ser realizada por diversas vias, como o Portal RAM.

Além das notificações, os SF acompanham e selecionam medicamentos para monitorização ativa, especialmente aqueles que possuem dados de segurança limitados, que foram recentemente introduzidos no Guia Farmacoterapêutico ou que têm uma janela terapêutica estreita.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de participar de uma formação sobre farmacovigilância, ministrada por uma farmacêutica da Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior. Esta formação proporcionou-me um aprofundamento no tema e uma compreensão mais detalhada das práticas e procedimentos envolvidos na monitorização da segurança dos medicamentos.

## **5.6. Farmacocinética**

A farmacocinética estuda como um fármaco é absorvido, distribuído, metabolizado e excretado pelo organismo (ADME). Este estudo é essencial para individualizar e otimizar doses, com o objetivo de atingir níveis terapêuticos eficazes sem alcançar concentrações tóxicas.

Nos SF, a monitorização de certos medicamentos, como determinados antibióticos, (Vancomicina, Gentamicina e Amicacina), é uma prática importante, devido à sua baixa margem terapêutica, e potenciais efeitos nefro e ototóxicos. Para realizar essa monitorização, são colhidas amostras periódicas a utentes que estão em tratamento com esses fármacos e enviadas para análise laboratorial. A monitorização é realizada com o auxílio do programa informático *Abbott Base Pharmacokinetic System*, onde são registados o histórico do utente, incluindo o nome, a data de nascimento, a altura e o peso e os resultados das análises, nomeadamente os valores da clearance e a concentração do fármaco. O programa permite estimar a concentração do fármaco que será atingida com a próxima dose administrada e, com base nesses resultados, o farmacêutico pode ajustar a dosagem ou alterar o horário da administração para alcançar o estado de equilíbrio (steady-state).

Sempre que se realiza uma monitorização, devem ser registados a clearance do fármaco, a clearance total, a concentração máxima (pico) e a concentração mínima (vale). Estes dados devem ser facultados ao médico, assim como a proposta do farmacêutico no ajuste da próxima toma.

Durante o meu estágio, participei de todo esse processo, inclusive tive a oportunidade de acompanhar a ida de uma farmacêutica ao serviço de Medicina Interna, para alertar os enfermeiros e o médico sobre a necessidade de suspender a dose programada de Vancomicina, tendo em conta que a concentração sérica estava muito elevada, por dificuldade da utente em eliminar o fármaco.

## **6. Participação do farmacêutico nos ensaios clínicos**

Os ensaios clínicos são estudos realizados em seres humanos para descobrir ou verificar os efeitos de um ou mais medicamentos experimentais (12). Frequentemente, esses ensaios são conduzidos em instituições de saúde, como hospitais, para recrutar mais participantes e assegurar um acompanhamento detalhado. No caso da ULSCB, existe um

gabinete nos SF dedicado exclusivamente ao apoio da realização desses ensaios. Este gabinete está equipado com três armários, destinados ao armazenamento de medicamentos que não necessitam de refrigeração, a medicação devolvida pelos participantes e a documentação referente aos ensaios. Além disso, há neste espaço uma câmara frigorífica para conservar medicamentos que necessitam de refrigeração entre 2°C e 8°C.

Após a apresentação do ensaio clínico ao hospital, o promotor do estudo apresenta o ensaio aos farmacêuticos envolvidos, que são responsáveis pela receção, armazenamento, dispensa, devolução e documentação dos medicamentos utilizados no ensaio, que deve ser arquivada por um período mínimo de 15 anos após a sua conclusão.

Na receção dos medicamentos, o farmacêutico deve verificar as condições de entrega, conferindo as embalagens, lotes e validade dos produtos. Às vezes, a medicação vem acompanhada por um dispositivo de monitorização contínua da temperatura (data logger), que garante que não houve desvios durante o transporte. Este controlo deve ser mantido também durante o armazenamento.

A dispensa dos medicamentos é realizada conforme uma prescrição médica num formulário próprio, podendo ser entregue diretamente ao participante, a um enfermeiro ou a um investigador, dependendo do protocolo do ensaio. O farmacêutico também fornece informação verbal e escrita sobre o ensaio e o uso do medicamento, com o objetivo de promover a adesão à terapêutica. O participante é ainda informado sobre a necessidade de devolver aos SF os medicamentos não utilizados ou as embalagens vazias, permitindo ao farmacêutico calcular a adesão ao tratamento.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de assistir à dispensa de medicamentos na área da Cardiologia, observando de perto o cumprimento dos protocolos e a importância da monitorização rigorosa em cada etapa do processo.

## **7. Considerações finais**

O estágio curricular nos SF do Hospital Pêro da Covilhã, integrado na ULSCB foi uma experiência que se mostrou desafiadora, mas ao mesmo tempo muito enriquecedora, permitindo-me ter um contacto direto com esta área totalmente nova pela primeira vez.

A passagem por todos os setores dos SF permitiu-me entender o papel abrangente do farmacêutico em todo o circuito do medicamento no hospital, desde a sua aquisição até à administração ao paciente e a sua posterior monitorização. Além disso, esta experiência permitiu-me observar a importância do farmacêutico como parte integrante de uma equipa

multidisciplinar. A colaboração com outros profissionais de saúde, revelou-se essencial para a resolução de problemas clínicos e para a otimização de terapias farmacológicas. Esta interação sublinhou a responsabilidade do farmacêutico não apenas na gestão técnica dos medicamentos, mas também como consultor clínico que contribui para as decisões terapêuticas, sempre focadas na segurança e bem-estar do utente.

Assim, este estágio revelou-se fundamental para o meu percurso académico, proporcionando-me uma compreensão abrangente da prática da farmácia hospitalar.

Em suma, resta-me agradecer a toda a equipa dos SF que me recebeu, por toda a disponibilidade e prontidão em esclarecer as minhas dúvidas e por todos os conhecimentos transmitidos.

## 8. Referências Bibliográficas

1. INFARMED. Manual da Farmácia Hospitalar [acedido a 3 de maio de 2024]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
2. Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março. Determina a missão e aprova o regulamento das Comissões de Farmácia e Terapêutica (CFT) das entidades de natureza hospitalar do setor público. Diário da República
3. INFARMED. Autorização de Utilização Excepcional. [acedido a 6 de maio de 2024]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnologias-saude/avaliacao-terapeutica-e-economica/autorizacao-de-utilizacao-excepcional>
4. Direção Geral da Saúde. Norma 020/2014. Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes. [acedido a 22 de maio de 2024]. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/10/medicamentos-com-nome-ortografico-fonetico-ou-aspeto-semelhantes.pdf>
5. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar [acedido a 22 de maio de 2024]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/capitulo\\_b\\_manual\\_de\\_boas\\_praticas\\_de\\_farmacia\\_hospitalar\\_10322027965d07676coed23.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/capitulo_b_manual_de_boas_praticas_de_farmacia_hospitalar_10322027965d07676coed23.pdf)
6. Portaria n.º 981/98, de 8 de junho. Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
7. Ordem dos Farmacêuticos. Medicamentos derivados do plasma humano. [acedido a 8 de maio de 2024]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2021/Documentos/Medicamentos\\_derivados\\_do\\_plasma\\_V1\\_final.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2021/Documentos/Medicamentos_derivados_do_plasma_V1_final.pdf)
8. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro. Registo de medicamentos derivados de plasma. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
9. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de preparação de citotóxicos. [acedido a 17 de maio de 2024]. Disponível em:

[https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual\\_citotoxicos\\_11964\\_1757565d73c9caodf8.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_citotoxicos_11964_1757565d73c9caodf8.pdf)

10. INFARMED. Normas de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde a utentes em regime de ambulatório hospitalar [acedido a 3 de junho 2024]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/o/Normas+de+prescri%C3%A7%C3%A3o+e+dispensa+de+medicamentos+e+produtos+de+sa%C3%BAde+a+utentes+em+regime+de+ambulat%C3%B3rio+hospitalar/5d6a8eff-6559-b37c-2b5a-e243d3b17136>
11. Ordem dos Farmacêuticos. Farmacovigilância. [acedido a 3 de junho de 2024]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios\\_de\\_Especialidade/Titulo\\_Especialidade/Especialidade\\_AR/Especialistas\\_Anteriores/2016/2016\\_Nuno\\_Jorge\\_Mangorrinha\\_Henriques\\_Amorim\\_Romao.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2016/2016_Nuno_Jorge_Mangorrinha_Henriques_Amorim_Romao.pdf)
12. INFARMED. Ensaios clínicos [acedido a 28 de maio de 2024]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos>